ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS BERLIN **F. KRAUS** BERLIN **A. GOLDSCHEIDER** BERLIN **G. KLEMPERER** BERLIN

ERICH MEYER GÖTTINGEN **A. SCHITTENHELM** KIEL **R. STÆHELIN** BASEL

C. VON NOORDEN FRANKFURT A. M. **N. ORTNER** WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS

HUNDERTUNDFÜNFTER BAND

MIT 184 TEXTABBILDUNGEN

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1927

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

(Aus der medizinischen Universitätsklinik Augustahospital, Köln. — Direktor: Prof. Dr. *Külbs.*)

Die indirekte galvanische Erregbarkeitsprüfung der Muskeln als Beitrag zum Studium somatischer und psychischer Korrelate nervöser Organstörungen.

Von

Dr. R. Hopmann.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. August 1926.)

Übersicht.

I. Historisches, Problemstellung.

Der Umschwung in der Auffassung vom Wesen der „nervösen“ Organstörungen oder der „Organneurosen“, wie man derartige Zustände vielfach in Verlegenheit um eine klare Begriffsbildung nennt, läßt sich am besten historisch an dem Beispiel der nervösen Magenerkrankungen erläutern.

Leube[59]) (1879) verstand unter dem zuerst von ihm geprägten Begriff der nervösen Dyspepsie eine selbständige Erkrankung der Magennerven; soweit auch andere allgemeine Erscheinungen beobachtet wurden, Alterationen des Gesamtnervensystems, Verstimmungen usw., faßte er diese als sekundäre Reaktionen auf. Nicht so sehr wesentlich verschieden für unsere heutige Ansicht, wenn es auch damals so schien, ist es, wenn *Ewald*[30]) u. a. die Magenneurose als Teilerscheinung den allgemeinen Neurosen: Neurasthenie und Hysterie zuordnete. Der Schwerpunkt der damaligen Auffassung lag ja darin, daß auch für diese allgemeinen Neurosen, insbesondere für die Neurasthenie, nach der ursprünglichen Konzeption ihres Schöpfers *Beard*[5]), wie dies auch in der Darstellung von *Krafft-Ebing*[51]) noch zum Ausdruck kommt, eine zwar nicht anatomisch nachweisbare so doch zu erwartende nutritive oder strukturelle Schädigung des zentralen-, bzw. peripheren Nervensystems, eine „mangelhafte Ernährung“ oder „exzessiver Verbrauch des Nervengewebes“ gefordert wurde. Eine vollständig hiervon abgewandte Blickrichtung besaß *Strümpell*[73]) (1902) als er von „psychogener Dyspepsie“ sprach und den häufig zitierten Satz gebrauchte: „Nicht das Magenleiden macht den Menschen zum Hypochonder, sondern die Hypochondrie macht den Menschen zum Magenkranken.“ *Dreyfus*[27]) (1908) versuchte dann die nervöse Dyspepsie nach psychiatrischen Prinzipien zu systematisieren, indem er die nervösen Magenerscheinungen als Symptom in den Kreis psychopathischer und psychotischer Zustände einordnete.

Neuerdings tritt weniger die Frage der neurotischen oder psychoneurotischen Herkunft, also die psychogene Entstehung der Organsymptome überhaupt in den Vordergrund des Interesses, sondern die Frage, warum im einzelnen Fall die psychogene Organstörung gerade dieses oder jenes Organ betrifft. *K. Hansen*[40]) versuchte, in solchen Fällen, in denen keine bewußte Einbeziehung der Organe in ein vorangegangenes Erlebnis vorlag, die Organmanifestationen ausdruckspsychologisch zu verstehen. Das Bestreben, die Symptome zu deuten, zieht sich auch durch das von *O. Schwarz*[74]) herausgegebene Buch „Die Psychogenese und Psychotherapie körperlicher Symptome“, sei es, daß von den verschiedenen Autoren, Psychiatern und Organspezialisten, die Entstehung der Organerscheinungen nach *Freud* biologisch kausal durch Verdrängung, Sublimierung, Regression bestimmter Trieb-

verhältnisse, der Libido, erklärt wird, oder nach *Adler* durch die Annahme, der Neurotiker leite aus einer gewissen Sicherungstendenz, Fiktion, die Organmanifestationen so, als ob er hiermit sein Minderwertigkeitsgefühl kompensieren, seinem Machtstreben, dem Obenseinwollen Genüge tun könne.

Dem ist gegenüberzuhalten, daß wir nicht alle Organerscheinungen, welche mit psychopathischen Zügen verknüpft sind, verstehend als Ausdruckphänomene bei noch so weitgehender Fassung dieses Begriffes in die psychopathologische Struktur der Persönlichkeit aufnehmen können.

Ich habe hier weniger solche Fälle im Auge, bei denen psychogene Übersteigerung an einem früher geschädigten Organ erneut oder verstärkt Störungen hervorruft [*Hansen*[40])]; hier sind die Zusammenhänge zwar unklar, aber möglich, *Freud* spricht vom „Entgegenkommen der Organe", *Adler* vom „Organdialekt". Ich denke auch hier nicht so sehr an die neuerdings von *H. Curschmann*[23]) beschriebenen Fälle sog. „peripherer Organneurosen", wie z. B. Cardiospasmus, Pylorospasmus, Rumination, welche „ als konstitutionell, sogar familiär bedingte Funktionsstörungen des Magens auftreten, die eines psychogenen Ursprungs und psychischer Beeinflußbarkeit ermangeln".

Von erfahrenen Psychiatern ist wiederholt betont worden, daß insbesondere jene psychasthenischen Zustände, welche früher in den Sammeltopf der Neurasthenie geworfen wurden und welche von den psychogenen und hysterischen Reaktionen zu scheiden sind, also einerseits die erworbene akute Erschöpfung *Aschaffenburgs*[2]) und *Hauptmanns*[41]), die neurasthenischen Reaktionen *Bumkes*[17]), andererseits die endogene Nervosität *Cramers*[21]) und *Aschaffenburgs*[2]), die konstitutionelle Nervosität *Bumkes*[17]), die asthenischen Psychopathien *K. Schneiders*[70]), Organstörungen und Sensationen bieten, denen ein bestimmtes seelisches Erleben nicht zugrunde zu liegen scheint.

Neben charakterologischen Eigenheiten der Empfindsamkeit, Unausgeglichenheit des Gefühls, dem Mangel an Stetigkeit und Initiative, daher dem Versagen im Leben, der Unsicherheit, der Neigung zur Selbstbeobachtung, stehen auch losgelöst vom Psychischen körperliche Besonderheiten.

Wenn einem solchen Menschen in einer bestimmten Situation die Schamröte aufsteigt, so erkennen wir hierhin den Ausdruck des Affekts. Wenn wir bei demselben durch Bestreichen der Haut abnorm starke Dermographie erzeugen, so ist dieses Symptom zunächst nur als eine periphere Vasolabilität zu deuten; damit soll die Möglichkeit nicht geleugnet werden, daß letztere ursprünglich auf eine dauernde emotionelle Belastung zurückzuführen ist; nunmehr besteht jedoch diese Eigentümlichkeit verselbständigt. Ähnlich ist die Blutdrucksteigerung, welche man nicht selten bei derartigen Personen nach Ausübung eines Kältereizes auf die Gefäße, etwa durch Eintauchen eines Armes in Eiswasser, beobachtet, als Zeichen einer allgemeinen, leichten Gefäß-

ansprechbarkeit zu beurteilen. Man kann diesen Versuch in ruhiger Weise ausführen, ohne an die affektive Sphäre des Betroffenen zu rühren. Ich erwähne hier auch die plethysmographischen Untersuchungen, welche *Uhlenbruck*[76]) mit der speziellen Fragestellung unternommen hat, ob Tonusschwankungen der Gefäße reflektorisch bedingt oder durch die psychischen Vorgänge ausgelöst sind. *Uhlenbruck* fand hierbei, daß die Kurve der „Angioneurotiker" auch im Schlaf weit unruhiger als die wenig erregbarer Personen sind. Gegenüber dem Einwand, daß auch im Schlaf nicht jede psychische Apperzeption und Verarbeitung ausgeschlossen sei, ist die weitere Feststellung von Wichtigkeit, daß die durch Reizung der Hautsinnesorgane ausgelösten Gefäßreaktionen bei Ausschaltung des Bewußtseins im Schlaf und in der Hypnose verstärkt sind; jedoch „die im Wachen durch bewußte psychische Vorgänge ausgelösten Gefäßreaktionen verschwinden im Schlaf". Hierdurch scheint erwiesen, daß es sich um reflektorische Schwankungen handelt, nicht um psychogene emotionelle Ausdruckserscheinungen, etwa durch die Ängstlichkeit und Spannung, die Aufmerksamkeitshinlenkung bei Ausführung des Versuches. Die Möglichkeit, daß Reflex, bedingter Reflex, primitive psychische Äußerung in aufsteigender Stufenfolge einander zugeordnet sind, diese Vorgänge also nicht scharf voneinander zu trennen sind, soll hier nicht diskutiert werden.

Praktisch kommt es für den Arzt darauf an, dem allgemeinen Sprachgebrauch nach, zu unterscheiden, ob ein Symptom als Äußerung eines peripheren, organischen oder funktionellen Zustandes oder eines psychischen Erlebnisses zu deuten ist. Obige Beispiele dürften wohl der ersten Kategorie zuzurechnen sein. Sie mögen genügen zum Hinweis darauf, wie wenig wir entraten können, den somatischen Eigentümlichkeiten der „reizbaren Schwäche", um mich eines alten Ausdruckes zu bedienen, unsere Aufmerksamkeit zu schenken. Sofern als sich hier mannigfaltige Beziehungen zu dem bunten Bild „des Status thymicolymphaticus, der Vagotonie, der entzündlichen, exsudativen, eosinophilen, spasmophilen, anaphylaktischen, biliären Diathese usw." ergeben, verweise ich auf *Borchardt*[15]), welcher dasselbe unter dem Namen der „reizbaren Konstitution" oder des „Status irritabilis" beschrieben hat.

Wenn wir im folgenden zur Aufklärung dieses Problems neuartige methodische Wege gehen und bestimmte Typen der Nervösen durch körperliche Zeichen hervortreten sehen, so werden wir andererseits eingedenk bleiben, daß wir als Arzt dem kranken Menschen, insbesondere dem „nervösen" Menschen erst dann gerecht werden, wenn wir die Gesamtpersönlichkeit, also auch den psychischen Unterbau zu erfassen uns bemühen und mit den körperlichen Symptomen in Beziehung gebracht haben.

II. Theoretischer Teil.

A. Kritische Bemerkungen zur Methodik der Untersuchung „nervöser Körperanlage".

1. Die pharmakodynamischen Prüfungsmethoden.

Was bei nervösen Organstörungen als körperliche Eigenart hervorsticht, das haben *Eppinger* und *Heß*[29]) zuerst, gestützt auf die exakten Ergebnisse der Physiologie und Pharmakologie (*Langley, H. H. Meyer*) hinsichtlich des Antagonismus der sympathischen und parasympathischen Nerven, zu begründen und zu systematisieren versucht, indem sie diese Lehre auf die Klinik übertrugen. Für die Auffassung einzelner Symptome bedeutet dies einen wesentlichen Fortschritt. Dagegen ist die Fassung der Vagotonie als einer isolierten Neurose des autonomen Nervensystems, als einer Krankheitseinheit, ihre Gegenüberstellung zur Sympathicotonie für die Klinik undurchführbar [*v. Bergmann*[11]), *J. Bauer*[4])]. Man findet bei der Mehrzahl der sog. Neurotiker sowohl im Gebiet des Sympathicus als auch des Vagus Zeichen der Übererregbarkeit und leichten Ansprechbarkeit. *G. v. Bergmann* hat es daher vorgezogen, generell von „vegetativ stigmatisierten" Menschen zu sprechen. Auch *K. Dresel*[24]), welcher sich im übrigen an *Eppinger* und *Heß* anlehnt, erkennt für viele Fälle die *allgemeine Übererregbarkeit* an, welche er durch eine zentrale Dysregulation erklärt, demzufolge bald sympathische, bald parasympathische Funktionen die Oberhand gewinnen.

Bekanntlich gelten gewisse Stigmata als Hinweis auf eine vegetative Überreregbarkeit, wie z. B. abnorm starkes Nachröten der Hautschrift, respiratorische Arhythmie, positiver Ausfall des *Aschner*schen Bulbusdruckversuches. Wir haben auch in unserer später zu erörternden Kasuistik diese Symptome herangezogen. Im allgemeinen sind dieselben jedoch nicht sehr eindeutig, vor allem nicht quantitativ auszuwerten, besagen nicht mehr, als daß sie den allgemeinen Eindruck verstärken, den man von einem solchen Kranken hat.

Die Kritik an dem Unternehmen, das Krankheitsbild durch den Antagonismus des sympathischen und parasympathischen Systems zu analysieren, entzieht den hierauf begründeten pharmakodynamischen Prüfungsmethoden ohne weiteres den Boden. Es ist daher nicht zu verwundern, daß von den einzelnen Untersuchern [*E. Friedberg*[32]), *H. Hornig*[46]), *E. Brill* und *R. Thiel*[19]), *D. Pletnew*[66]) u. a.] klar faßbare Reaktionstypen etwa auf den Adrenalinreiz nicht gefunden wurden, und daß bei derselben Person die Reaktionen des Pulses, des Blutdruckes, des Blutzuckers sich nicht in der gleichen Größenordnung bewegen. Überdies spielt speziell bei dem Adrenalinversuch die Technik der Ausführung, welche kaum bei den einzelnen Untersuchern vergleichbare Bedingungen schafft, eine große Rolle. Bei der *subcutanen Injektion*

ist die Resorption je nach dem Zustand der Gewebe [*K. Csépai*[22]), *H. Hornig*[46])], bei der *intravenösen Gabe* die Hastigkeit der Injektion je nach Kanülenweite und dem vom Untersucher angewandten Stempeldruck [*E. Kylin*[56])] verschieden; *in der Streitfrage, ob das eine oder das andere vorzuziehen ist, um zu einer vergleichbaren Dosierung zu gelangen, ist eine Einigung kaum zu erzielen.* Die Wirkungsdosis ist aber von ausschlaggebender Bedeutung, da wir wissen, daß kleine Dosen umgekehrte Wirkungen haben können wie große. Das Ergebnis nach all dem ist, daß sich die pharmakodynamischen Prüfungsmethoden an den Kliniken nicht eingebürgert haben, trotzdem einzelne Untersucher [*E. Kylin*[55, 56])] aus ihrem Material in gleichmäßiger Technik schöne Befunde beigebracht haben.

Überdies verdient ein Umstand besondere Beachtung, welcher bisher nie recht gewürdigt wurde: Die vegetative Übererregbarkeit ist eine konstitutionelle Eigentümlichkeit; fließende Übergänge führen zum Status der normalen Erregbarkeit. *Bevor wir im Einzelfall den Befund irgendeines Reizeffektes richtig bewerten können, ob normal oder sogar krankhaft zu benennen, müssen wir wissen, in welcher Breite bei Gesunden die Wirkungsstärke desselben Reizes variiert.* Dieses Problem ist meines Wissens nie angegriffen worden. Es ist dies auch wohl kaum mit den bisherigen Methoden durchzuführen, da das Ergebnis etwa der Adrenalinprobe, die vielgestaltige Blutdruckkurve, nicht in einer Zahl ausgedrückt werden kann, kein meristisches Merkmal abgibt, welches variationsstatistisch in Häufungskurven wie in der Konstitutionsforschung üblich bearbeitet werden kann.

2. *Der Quotient* $\frac{\mathrm{K}}{\mathrm{Ca}}$.

Die Lehre von der vagotonischen und sympathicotonischen Innervation erscheint unter einem neuen Gesichtspunkt durch die Befunde, wo nach irgendein etwa durch einen elektrischen Reiz oder durch ein Pharmakon (z. B. Adrenalin) gesetzter Erregungsablauf willkürlich durch Elektrolytbeeinflussung verstärkt, gehemmt oder sogar in das Gegenteil umgekehrt werden kann. Die alte Anschauung *Langleys*[57]), daß der chemische Zustand der neuromuskulären Zwischenschicht, der sogenannten rezeptiven Substanz maßgebend ist, ob ein bestimmter Reiz hemmend oder erregend auf das Erfolgsorgan wirkt, gewinnt hierdurch eine konkretere Fassung. Der Blickpunkt wird vom Eigentonus der autonomen Nerven (Vagotonie) auf den Zustand der Erfolgsorgane selbst gelenkt.

Nach *O. Loewi*[60]) steigert geringgradige Calciumentziehung die Erregbarkeit für elektrische Reizung im Gebiet des N. pelvicus, der Chorda tympani, des N. vagus. Aus der *Kraus*schen Schule, insbesondere

durch *S. G. Zondek*[84]), sind Experimente an isolierten tierischen Organen wie Oesophagus, Magen, Darm, Blase, Herz mitgeteilt worden, wonach durch Verschiebung des Calcium-Kaliumgleichgewichtes in der Nährflüssigkeit der Tonus der contractilen Organe oder der Reizerfolg antagonistisch geändert wird, oder z. B. der Vagusreiz durch Kaliumanreicherung ersetzt werden kann; Verschiebung der H — OH-Ionen gehen damit Hand in Hand [*F. Kraus* und *S. G. Zondek*[53])]. Bemerkenswerte Befunde über die Elektrolytwirkungen auf Blutdruck, Pulsfrequenz, Contracturbereitschaft des Ventrikels, Hemmung oder Verstärkung der Reizbildung am Herzen liegen vor von *Tetens Hald*[38]), *Trendelenburg*[76]), *Rothberger* und *Winterberg*[68]), *H. E. Hering*[43]), *Kolm* und *Pick*[50]), *E. Barath*[3]), *E. Billigheimer*[13]). *E. Kylin*[54]) konnte beim Menschen durch Vorbehandlung mit Calciumsalzen die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins verstärken, durch Kaliumgaben hemmen, bzw. die sog. inverse vagotrope Druckkurve erzeugen. Von *Weiß* und *Benkovics*[82]) wurden diese Beobachtungen allerdings nicht bestätigt. *L. Quaranta*[67]) fand nach Calciumbehandlung die Reaktion auf Pilocarpin und Adrenalin abgeschwächt. *K. Dresel* und *M. Jakobovits*[26]) sahen als akute Wirkung einer intravenösen $CaCl_2$-Injektion eine verstärkte Reaktion auf sympathische Reize; dagegen als Dauerwirkung bei Calciuminjektionen eine zentral bedingte bessere Regulierung der vegetativen Funktionen, also eine Dämpfung der vegetativen Empfindlichkeit.

Durch diese Experimentalforschung wird die Hypothese gestützt, daß *die Mineralstoffwechsellage* bei den einzelnen Menschen *als Koëffizient für die Ansprechbarkeit der vegetativen Apparate* eine Rolle spielt. Es wurde ferner von verschiedenen Autoren [*Leicher*[58]), *Billigheimer*[12]), *Dresel*[25])] berichtet, daß nach einem Adrenalin-, Atropin-, Cholinreiz Veränderungen des Calicium-Kaliumspiegels im Serum auftreten; je nach der Art des Reizes, ob vago- oder sympathicominetisch, bewegen sich die Werte der beiden Kationen im entgegengesetzten Sinne. Jedoch sind nach den mitgeteilten Zahlen die Ausschläge zum Teil nur gering, die Befunde nur vereinzelt, so daß sie nicht von dem Zugrundeliegen einer durchgreifenden Gesetzmäßigkeit überzeugen. Entgegen *Dresel* konnte auch *Vollmer*[78]) in einer größeren Versuchsreihe typische Abweichungen des Kalium- und Calciumgehaltes nach Cholin, dem stärksten vagischen Reizmittel, nicht nachweisen. Immerhin erscheint der *Versuch* berechtigt, *durch chemische Untersuchungen des Blutes bzw. Serums den vorerwähnten möglichen Beziehungen nachzugehen.* Kalkanalysen wurden vereinzelt von *Jansen*[47]) bei Asthma bronch., asthenischem oder neurasthenischem Symptomenkomplex, *Basedow*scher Krankheit, bei letzterer ebenfalls von *Leicher*[58]), von *Billigheimer*[12]) bei basedowoiden, vegetativ stigmatisierten Kranken, ferner bei Asthmatikern, ebenso von *Glaser*[36]) vorgenommen. Die Befunde sind nicht in allem übereinstimmend, so daß hieraus Schlüsse zu ziehen wären, zum

Teil sind auch die Abweichungen uncharakteristisch. *F. Glaser*[36]) erwähnt, daß der Kalkspiegel bei funktionellen Neurosen an verschiedenen Tagen äußerst schwankend sei. Erstaunlich ist seine Mitteilung, wonach es ihm gelang, durch Beruhigung der Kranken in Hypnose den Kalkspiegel um ca. 2,0 mg-% herabzusetzen, durch suggestive Erregung ca. 2,5 mg-% heraufzutreiben. Nach allen Erfahrungen über die außerordentlich große Konstanz des Serum-Ca-Spiegels kann man diese Resultate nur mit Skepsis aufnehmen.

Die unbedeutenden Unterschiede der Ca-Werte bei Gesunden und vegetativen Neurosen gehen auch aus der großen Untersuchungsreihe von *Kylin*[55]) hervor. Mit Recht hebt letzterer hervor, daß es weniger auf den Ca-Spiegel des Serums allein als auf das Verhältnis des Kaliums: Calicum ankommt. Er berechnete also den Quotienten $\frac{K}{Ca}$, findet bei Gesunden durchschnittlich eine Quote von 1,70—2,15. Um die extremen Typen seiner Reihe anzuführen, gebe ich hier den 1. Fall derselben wieder: Diabetes mit sog. sympathicotoner Adrenalinblutdruckkurve, Serumgehalt K 14,8 mg-%, Ca. 10,6 mg-%, $\frac{K}{Ca}$ 1,36; auf der anderen Seite den drittletzten Fall: Asthma und Hypertonie mit sog. vagotoner Adrenalinblutdruckkurve, K 27,8 mg-%, Ca 9,5 mg-%, $\frac{K}{Ca}$ 2,27. Diese Scheidung in 2 Typen auf Grund der Blutanalysen sozusagen nach der chemischen Konstitution ist jedoch nicht überzeugend. Sowohl im Bereich der obengenannten hohen als auch auch der niedrigen Quoten finden sich ebenfalls Fälle von „Gesunden“, von Scleros. dissim., Influenza usw. Diese Dinge offenbaren erst ihr wahres Gesicht, wenn man sie variationstatistisch betrachtet. Ich habe daher aus *Kylins* Tabelle die Fälle ohne vegetative Störungen denjenigen gegenübergestellt, welche nach Maßgabe der Diagnose funktionelle Störungen boten und in einer Häufungskurve zusammengefaßt (Abb. 1). Zu den „Gesunden“ mußte ich auch solche Personen rechnen, welche als solche vermerkt waren, jedoch mit dem Zusatz „vagotrope Adrenalinblutdruckkurve“; denn wir sind nicht berechtigt, solche Menschen, weil der Arzt nun einmal ein besonders geartete Blutdruckkurve feststellte, zu der anderen Gruppe zu rechnen. Das gehört eben noch zur normalen Gesundheitsbreite. Die Häufungskurve der Normalen (Abb. 1) zeigt die bekannte Treppenform, welche nach der Wahrscheinlichkeitsregel zu erwarten war; aus der breiten Lagerung der Kurve ist ferner ersichtlich, daß der Variabilitätsgrad des Quotienten $\frac{K}{Ca}$ normalerweise ziemlich stark ist, d. h. die Abweichungen nach oben und unten vom Mittelwert

verhältnismäßig groß sind. Aber auch die Kurve der „Nervösen" zeigt einen ebenso starken Variabilitätsgrad, hält sich fast ganz im Rahmen der Normalkurve, ist nur unbedeutend nach rechts verschoben; die beiden Kurven unterscheiden sich kaum. Nun trennt *Kylin* mit Hilfe der Adrenalinblutdruckkurve seine Neurosen in sympathicotonische und vagotonische, erstere sollen eine niedrige, letztere eine erhöhte $\frac{K}{Ca}$-Quote haben. Die Grenze liegt ungefähr bei 2,0; sie wurde von mir in der Abbildung durch eine punktierte Linie angedeutet. Nach alldem, was oben zur Kritik der pharmakodynamen Prüfungsmethode angeführt wurde, erscheint dieses Unterfangen aber sehr problematisch. Jedenfalls geht aus dem Merkmalscharakter der Quote und ihrer Häufungskurve eine solche Unterscheidungsmöglichkeit gar nicht hervor. Nur dann könnte man im Sinne der Krankheitslehre von einem bedeutsamen Merkmal sprechen, wenn etwa die Werte der niedrigen sog. sympathicotonen Quote sich mit geringem Variabilitätsgrad, also in steiler Kurve um einen Mittelwert, welcher einigermaßen vom Mittelwert der Normalen Abstand hält, scharen, ebenso auf der anderen Seite die vagotropen; dies ist aber nicht der Fall.

Abb. 1.
Nach *E. Kylin*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 149, 354. 1925. Tab. 1.
——— 72 Gesunde und diff. Kranke.
– – – – 46 Neurosen.

In Tab. 1 berichte ich über eigene Untersuchungen in bezug auf den *Gehalt des Serums an Ca, K, anorg. Phosphate bei Kranken mit nervösen Organstörungen.* Die Normalwerte der Literatur stelle ich voran. *Meine Resultate halten sich noch viel enger im Normbereich als bei Kylin.* Nur in 2 Fällen von Asthma bronch. ist die $\frac{K}{Ca}$-Quote infolge Erhöhung des Kaliumgehaltes etwas größer als bei den übrigen Erkrankungen.

Normalwerte der Literatur: Calcium: *de Waard*[81]): 9,4—11,3; *Jansen*[48]) 10,5; *Leicher*[58]): 10,6—12,0; *Billigheimer*[12]): 9,0—9,6; *Kylin*[55]): 10,6—12,0 mg-%. — Kalium: *Kramer-Tisdall*[52]): 18,0—21,0; *Kylin*[55]): 18,0—23,0 mg-%. — Anorg. Phosph.: *Tolstoi*[75]): 2,5—3,0; *Essinger* und *György*[28]): 4,5—5,4 mg-%.

Eine bestimmte Typeneinteilung ist auf dieser Grundlage nicht möglich. Es ist auch kaum anzunehmen, daß sich die Elektrolytstörungen in so grober Weise durch den Blutchemismus ausprägen, da es sich mehr um schnell verlaufende, reversible Vorgänge am Orte der Reizung, in den Geweben handelt, Verteilungsänderungen an den

Membranen zwischen Binnen- und Außenelektrolyt, zwischen ionisiertem und nicht ionisiertem Anteil, Aufladung der kolloiden Grenzflächen usw.

Tabelle 1.

	Ca*)	K	P	$\frac{K}{Ca}$
N. Asth. Bronch.	10,5	—	4,8	—
G. Asth. Bronch.	9,9	—	2,6	—
Fr. Asth. Bronch.	11,2	20,9	3,8	1,87
R. Asth. Bronch.	11,3	25,0	4,0	2,21
Sch. Asth. Bronch.	10,3	24,8	4,0	2,41
R. Heuschnupfen	10,7	15,0	3,5	1,5
W. Urticaria	11,6	19,4	4,1	1,67
A. Atonia vent.	10,8	21,0	4,0	1,94
W. Spast. Obst.	10,1	21,9	4,4	2,16
H. Spast. Obst.	10,3	20,0	4,0	1,95
V. Konst. Nerv.	10,1	18,4	3,8	1,82
H. Enuresis	11,8	17,4	3,5	1,47
G. Urticaria	10,9	18,5	4,1	1,7
Br. Hysterie	10,1	16,8	3,3	1,66
C. Konst. Nerv.	10,3	17,3	4,0	1,68
S. Konst. Nerv.	10,6	15,5	4,0	1,46
U. Hysterie	10,4	18,6	4,0	1,79
S. Spast. Obst.	10,7	14,6	4,0	1,36
W. Basedow	12,0	—	3,9	—
J. Basedow	10,7	—	3,6	—
D. Basedow (Jod)	10,0	—	4,9	—

3. *Begründung zur Einführung der neuro-muskulären Erregbarkeit als Maß der vegetativen Erregbarkeit.*

Wenn ich versuche, den Erregbarkeitsgrad der quergestreiften Muskulatur als pars pro toto für die allgemeine vegetative Erregbarkeit einzuführen, so geschieht dies auf Grund folgender Überlegung. Nach den Erfahrungen der Physiologen und Pharmakologen, welche hier nicht einzeln referiert werden können, *O. Riesser*[69]) und *S. M. Neuschloß*[64]) haben darüber zusammenfassend berichtet, wissen wir, daß gewisse Gifte (Nicotin, Cholin) und Elektrolyte (Kalium, Calcium) an dem quergestreiften Muskel in analoger Weise angreifen wie an der glatten Muskelfaser und den contractilen Organen. Die Verhältnisse sind nur analog, nicht identisch. Wir haben zu unterscheiden zwischen Erregbarkeit der glatten Muskeln, tonischem Verkürzungszustand derselben und Ansprechbarkeit des quergestreiften Muskels zur flinken Zuckung, zum Tetanus und zur Contractur, lauter verschiedene Funktionszu-

*) Analysengang für Calcium nach *de Waard*[81]); Kalium nach *Kramer-Tisdall*[52]); anorg. Phosph. nach *Bell-Doisy* modifiziert durch *Briggs*[18]).

stände. Ein durch Kalium erzeugter Verkürzungszustand einer glatten Faser ist nicht gleich der auf dieselbe Weise hervorgerufenen Contractur oder einem unter anderen Bedingungen auftretendem Tetanus einer quergestreiften Faser, wenn auch manche Autoren geneigt sind anzunehmen, daß diese Funktionzustände eng zusammenhängen. *Riesser* folgert aus Versuchen von *Neuschloß*, die Vermehrung der K-Ionen erleichtere die Summation aufeinanderfolgender Erregungen zum Tetanus. Bewiesen ist dies nicht. Eine Hypothese gewinnt jedoch an Kraft, wenn durch dieselbe zwangslos gewisse Erscheinungen einheitlich erklärt werden können. In der Tat dürfte dies *E. Freudenberg*[35]) und seinen Mitarbeitern *P. György*[34]) und *H. Behrendt*[7]) hinsichtlich der muskulären Überreregbarkeit bei der Tetanie gelungen sein, welche von diesen Autoren durch Störung des Säurebasengleichgewichtes (Alkalose) und hiermit in Zusammenhang stehende Störung des Calcium-Kalium-Gleichgewichtes der Gewebe erklärt wurde. In besonderen Versuchen haben *Behrendt* und *Freudenberg*[7]) ihre Anschauung zu erhärten versucht, daß der Angriffspunkt der tetanigenen Reize an der rezeptiven Substanz der Muskelfasern zu suchen sei, welche durch die Alkalose, bzw. Vermehrung der K-Ionen in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit gebracht wird.

Die konsequente Verfolgung dieses Gedankens stellte uns, zunächst in gemeinsamer Arbeit mit Behrendt[8, 9]), *vor die Frage, inwieweit die neuromuskuläre Erregbarkeit als Gradmesser jener oben charakterisierten einer Erregbarkeitsänderung der vegetativen Apparate supponierten Elektrolytlage bzw. der allgemeinen Erregbarkeit überhaupt zu gelten hat.*

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß die Bedeutung des Ionenantagonismus auch für die Erregbarkeit des Atemzentrums [*Kl. Gollwitzer-Meier*[37])] und am isolierten Froschnervenpräparat nachgewiesen wurde [*E. Blumenfeldt*[14]), *Handowsky*[39])] und zwar ebenfalls in dem Sinne, daß Calcium die Erregbarkeit hemmt, Kalium dieselbe steigert.

Als Maß der neuromuskulären Erregbarkeit gelten uns die Schwellenwerte des galvanischen Stromes, bei welchen durch Reizung eines peripheren Nerven im zugehörigen Muskelgebiet eine Zuckung bzw. Tetanus auftritt.

Geprüft wurde von uns immer der N. medianus des rechten Armes, zur Reizung benutzten wir die *Stintzing*sche Elektrode von 3 qcm Flächeninhalt; die indifferente größere Platte wurde auf die Sternalgegend aufgesetzt. Als Quelle für den galvanischen Strom diente uns ein Pantostat von Reiniger-Gebert und Schall. Die Reizgröße ist durch die Stromintensität, welche am Galvanometer in Mill.-Ampère abgelesen wurde, definiert. Trotzdem die Apparatur nicht sehr vollkommen ist, und grundsätzlich gegen dieses Verfahren, nämlich die Verwendung

eines konstanten Stromes, die Registrierung der Stromintensität gewisse Einwendungen erhoben wurden, man hat dagegen die Anwendung kurzer Stromstöße, Kondensatorenentladung, Registrierung in Volt vorgeschlagen (Literatur s. *Borutteau*[16]), *Zanietowski*[83])], sind wir bei dieser Methode geblieben, weil sie an den Kliniken allgemein üblich ist. Die Schwierigkeit liegt vor allem darin, daß z. B. bei einer Kathodenschließung der Stromimpuls nach einer hohen Anfangszacke kurvenförmig abläuft. Polarisationserscheinungen, Veränderungen des Hautwiderstandes durch elektroendosmotische und iontophoretische Vorgänge spielen hier eine Rolle. Es ist nicht ohne weiteres durch das Galvanometer zu bestimmen, an welchem Punkt der variablen Intensitätskurve der Reizeffekt eintritt [*Achelis* und *Gildemeister*[1]), *Freise* und *Schimmelpfeng*[33])]. Wir glauben diese Schwierigkeit umgangen zu haben, indem wir überhaupt die genaue Einschätzung der K.S.Z. wie auch der Anodenschließungs- und Öffnungszuckung vernachlässigten und das Hauptgewicht auf die Feststellung des Kathoden-Schließungs-*Tetanus* legten. Da wir denselben durch langsames Einschleichen des Stromes auslösen, vermeiden wir, daß ein Reizeffekt bereits in der unübersehbaren variablen Anfangsperiode auftritt. Allerdings hängt es auch hier von dem Zeitmaß ab, in dem wir den Widerstand ausschalten, ob der Tetanus bei einem niedrigeren oder höheren Wert erfolgt. Die gleichmäßigsten Resultate erzielten wir bei einer solchen Regulierung, daß die Stromintensität in ca. 20—30 Sekunden um 3,0 Mill. Amp. anstieg. Abb. 2 gibt hierzu Belege.

Abb. 2. Kathode 3 qcm auf N. med. Verschieden schnelles Ansteigen der Intensität durch sukzessives Ausschalten des Widerstandes bis zum Punkt ↙. Spontanes Steigen der Intensität durch Verminderung des Körperwiderstandes. Auftreten des Tetanus bei →→. Intensität in Mill. Amp.

Aus Tab. 2 ist der Intensitätszuwachs zu ersehen, welcher nach einer Kathodenschließung (ohne Zuckung) infolge Absinkens des Körperwiderstandes — es handelt sich vornehmlich um den Hautwiderstand — eintritt; der Körperwiderstand wurde aus den abgelesenen Volt- und Mill. Amp.-Zahlen errechnet. Trotzdem bei den beiden Personen D. und Str. die Schwellenwerte des K.S.Tet. weit von einander entfernt waren (5,5 bzw. 12,0 Mill. Amp.), bewegt sich der Abfall des Widerstandes in der gleichen Größenordnung. Ebenso in dem Versuch H., wo die Verhältnisse unter normalen Bedingungen (K.S.Tet. 7,0) dann unter

Salmiakwirkung (K.S.Tet. 12,0, s. spätere Mitteilung) miteinander verglichen wurden. Auch hier hält sich die Widerstandsabnahme auf dem gleichen Niveau. Es geht daraus hervor, daß die Größe des Hautwiderstandes, bzw. seine Veränderlichkeit nicht zur Größe des K.S.Tet. in Beziehung steht. Ich erwähne dies, weil von älteren Autoren (zit. bei *Zanietowski*) Herabsetzung des Leitungswiderstandes bei Neurasthenie, Melancholie, Morbus Basedow usw., Erhöhung bei Sklerodermie, Epilepsie usw. gefunden wurde. Es könnte daher die Meinung entstehen, später zu erörternde Unterschiede im Auftreten des K.S.Tet. bei „Nervösen" wären auf solche Veränderungen des Hautwiderstandes zurückzuführen. Dies dürfte nach unseren Untersuchungen nicht der Fall sein.

Tabelle 2.

D., 18 Jahre. Magenneurose (Psychasthenie), K.S.Tet. 5,5 Mill. Amp.
Str., 23 Jahre. Gesund. K.S.Tet. 11,0 Mill. Amp.

Zeit sec.	E		J		LW	
	Volt		Mill.-Amp.		Ohm	
	D.	Str.	D.	Str.	D.	Str.
0	7,3	10,3	1,75	1,80	4172	5720
20	7,2	10,1	1,95	1,90	3692	5315
40	7,1	10,1	2,05	2,00	3464	5050
60	7,1	10,0	2,15	2,15	3303	4650
80	7,1	10,0	2,20	2,10	3228	4762
100	7,1	10,0	2,18	2,20	3257	4545
120	7,1	10,0	2,20	2,20	3228	4545

H., 31 Jahre, gesund. I 5 Uhr nachmittags K.S.Tet. 7,0 Mill.Amp.; II nach 24 Stunden und 10 g NH_4Cl, K.S.Tet. 12,0 Mill.Amp.

Zeit sec.	E		J		LW	
	Volt		Mill.	Amp.	Ohm	
	I	II	I	II	I	II
0	10,8	9,4	3,90	2,40	2770	3922
20	10,6	9,3	4,60	4,60	2304	2020
40	10,6	9,2	4,90	4,90	2165	1875
60	10,5	9,2	5,20	5,05	2040	1822
80	10,6	9,1	5,50	5,20	1910	1750
100	10,6	9,1	5,80	5,20	1828	1750
120	10,6	9,1	6,10	5,30	1738	1717
140	10,6	9,1	6,20	5,35	1710	1700
160	10,6	9,1	6,35	5,50	1670	1654
180	10,6	9,1	6,50	5,55	1630	1640

Als weitere Fehlerquelle käme die Dicke der Hautschicht in Frage, da, je stärker dieselbe entwickelt ist, um so mehr Stromfäden von der

Reizelektrode ausgehend sich seitlich abzweigen, und um so größere Stromintensitäten zur Erzielung des gleichen Reizeffektes notwendig wären. Durch vergleichende Messungen habe ich mich davon überzeugt, daß dieser Umstand im allgemeinen, wenn wir von sehr fettleibigen Personen absehen, keine nennenswerte Rolle spielt.

Wiederholte Prüfung bei denselben Personen und bei gleichbleibendem klinischen Zustand ergab eine Beständigkeit der Werte innerhalb der durch folgende Beispiele gezeichneten Grenzen:

Frau M., 38 Jahre. Mening. luet. *26. II.* 8,0; *15. III.* 9,0; *16. III.* 8,0; *17. III.* 8,5 K.S.Tet.

Frl. H., 21 Jahre. Spast. Obstip. *24. IV.* 4,0; *3. V.* 4,0; *14. V.* 4,5; *17. V.* 5,0 K.S.Tet.

Frl. F., 42 Jahre. Asth. bronch. *7. V.* 6,0; *8. V.* 6,5; *10. V.* 6,0; *14. V.* 5,5 K.S.Tet.

Frau H., 28 Jahre. Hyst. Reakt. *18. III.* 10,0; *24. III.* 10,0; *8. IV.* 12,0 K.S.Tet.

Dr. K., 29 Jahre, gesund. *11. I,* 7,0; *15. V.* 6,0; *28. VI.* 8,0 K.S.Tet.

Es wurde möglichst vor den Mahlzeiten geprüft, weil ein Einfluß der Nahrungsaufnahme durch die Salzsäureausscheidung des Magens nicht auszuschließen ist, obschon das nicht immer festzustellen war und typische Tagesschwankungen nicht auftraten, z. B.:

W., 42 Jahre. Cardiospasmus. *21. XI.* 11 Uhr vormittags 7,0 K.S.Tet.; 4 Uhr nachmittags 7,5 K.S.Tet.

W., 22 Jahre. Restalb. nach Nephr. *21.* u. *22. XI.* 8 Uhr 30 Min. vormittags 11,0 K.S.Tet.; 11 Uhr 15 Min. vormittags 12,0 K.S.Tet.; 4 Uhr 15 Min. nachmittags 12,0 K.S.Tet.

B. Die Bedingtheit der neuromuskulären Erregbarkeit.

Beim Menschen haben wir diese durch Experimente und klinische Beobachtung zu ergründen versucht [*Behrendt* und *Hopmann*[8, 9]), *Hopmann*[44, 45])]. Resultate anderer Autoren fanden hierdurch Bestätigung und Erweiterung. Ich rekapituliere an dieser Stelle die Beiträge dieser Vorarbeiten und führe nur solche Untersuchungen ausführlicher an, welche bisher nicht oder nur als kurze Mitteilung veröffentlicht wurden.

1. *Elektrolytwirkungen.*

Bereits *Nothmann* und *Wagner*[62, 63]) fanden eine Steigerung der elektrischen Muskelerregbarkeit nach peroralen Gaben von Kaliumsalzen und alkalischen Phosphaten, eine Herabsetzung durch Calciumsalze und saure Phosphate. Einnahme von Alkalien (Natr. bicarb.) erzeugt ebenfalls, wie wir zeigen konnten, eine Steigerung, während das acidotisch wirkende Salmiak die Erregbarkeit senkt. Kranke mit Herzinsuffizienz wiesen abnorm hohe Schwellenwerte auf, offenbar infolge CO_2-Überladung der Gewebe, insbesondese bei Myocarditis chron. im Stadium der Dekompensation und bei Aorteninsuffizienz (Beispiele K. S. Tet. 22,0; 20,0; 20,0, bzw. 15,0; 18,0). Es fanden sich ferner

bei Gesunden und Kranken individuelle Unterschiede der Reizwerte, welche der Säureausscheidung durch den Urin in der Weise zugeordnet waren, daß Personen mit saurem Urin eine geringere Erregbarkeit aufwiesen, als diejenigen mit einem alkalischeren Urin (vorläufige Mitteilung l. c.). Die Probanden waren sämtlich auf eine gleichmäßige Kost eingestellt. Die Wasserstoffzahl des Tagesmischharns, wiederholt gemessen, bewegte sich bei den einzelnen Personen auf einer individuell verschiedenen Höhe, so daß man dieselben, wie in beistehender Tab. 3 geschehen, in 3 Gruppen einteilen kann. Die aktuelle Harnacidität fungiert hier, wenn auch nur in grober Weise als Maßstab der endogenen Säurebasenlage. Aus der Tabelle ergibt sich die Häufung der Fälle auf die verschiedenen Erregbarkeitsstufen und die Parallelität zu der Harnacidität. Weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand, welche wichtige Beziehungen zu dem Problem, z. B. der Phosphaturie ergeben, sind im Gange*).

Tabelle 3.

Urin p_H	K.S.Tet. Mill.-Amp.						Zahl der Fälle	Durchschn. K. S. Tet.
	0 —	3 —	6 —	9 —	12 —	> 15		
< 6,0	—	2	7	2	1	2	14	10,0
6,0—6,6	—	8	5	3	1	—	17	7,0
> 6,6	1	4	1	—	—	—	6	4,3

2. Hormone.

Subcutane Injektion von Pituglandol, Thymoglandol, Insulin setzt die Erregbarkeitsschwelle herab (*Behrendt* und *Hopmann* l. c). Es

*) *Anmerkung bei der Korrektur:* Angeregt durch unsere erste Veröffentlichung [*Behrendt* und *Hopmann*[8])] haben neuerdings *F. Goebel* und *S. Hillenberg* (Arch. f. Kinderheilk. **78**. 1. 1926) ähnliche Untersuchungen über die Beziehungen der Harnacidität zur elektrischen Erregbarkeit an 4 Versuchspersonen unternommen. Die regellosen Ergebnisse dieser Autoren dürften wohl darauf zurückzuführen sein, daß keine mit den unsrigen vergleichbare gleichmäßige Versuchsbedingungen eingehalten wurden. Man kann auch nicht verlangen, daß jeder einzelne Fall in ein Schema einzuzwängen ist. Unseren Befunden, wonach Beziehungen zwischen elektrischer Erregbarkeit und Säureausscheidung des Urins bestehen und die elektrische Erregbarkeit ein feines Kriterium für die Stoffwechsellage ist, pflichten die genannten Autoren bei. Es heißt aber unsere Untersuchungen falsch auslegen, wenn die dritte Gruppe der Alkaluriker ohne weiteres als die der „vegetativ stigmatisierten, der Vagotoniker“ zitiert wird und hieran die Erwartung geknüpft wird, ein jeder „Vagotoniker“ müsse einen Urin von über p_H 6,5 aufweisen. Das hängt doch auch von der Wahl der Kost und dergl. ab. Die Bezeichnung „Vagotoniker“ haben wir übrigens mit Absicht vermieden. Mit Hilfe von an 4 Versuchspersonen gewonnenen Ergebnissen, 2 oder 3 sollen mit vagotonischen Stigmen ausgezeichnet gewesen sein, ohne daß darüber nähere Angaben gemacht werden, lässt sich m. E. kein Urteil über die Beziehungen zwischen Harnacidität, elektrischer Erregbarkeit und Tonus des veg. Nervensystems bilden.

sind dies solche Hormonpräparate, welche nach *Vollmer*[79]) die Stoffwechsellage nach der alkalotischen Seite verschieben. Unsere Befunde bei Insulin wurden später unabhängig von uns durch *Waltner*[80]) bestätigt. Unter diesem Kapitel wäre auch der Einfluß der Sexualhormone abzuhandeln, insbesondere im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen dem weiblichen Sexualzyklus und gewissen neurotischen Erkrankungen, wie Urticaria, prämenstruellem Ödem, Asthma bronch. Über eigene Untersuchungen verfüge ich nicht. Jedoch berichtete *Seitz*[71]) über gesteigerte galvanische Erregbarkeit bei Graviden.

Tabelle 4.

I. V., 34 Jahre	*4. III.*	12 Uhr 00 Min.	9,0	
		12 Uhr 45 Min.	8,5	
		12 Uhr 50 Min. bis 1 Uhr 25 Min.		0,6 mg Chlor-Cholin in 250 ccm phys. NaCl intrav.
		1 Uhr 30 Min.	4,0	
		2 Uhr 40 Min.		Stuhldrang.
		2 Uhr 50 Min.	10,0	
		5 Uhr 45 Min.		Blässe.
		6 Uhr 00 Min.	11,0	
	5. III.	12 Uhr 30 Min.	9,5	
K. Sch. 36 Jahre	*8. V.*	8 Uhr 40 Min.	8,0	
		9 Uhr 20 Min.	8,0	
		9 Uhr 25 Min. bis 9 Uhr 55 Min.		0,6 mg Chlor-Cholin.
		10 Uhr 10 Min.	5,0	geringer Schweißausbruch.
		11 Uhr 00 Min.	7,0	
		1 Uhr 00 Min.		Blutdrucksenkung von 115 auf 100 mm Hg.
		1 Uhr 15 Min.	6,0	
		4 Uhr 00 Min.	8,0	
A. W. 25 Jahre	*22. IV.*	8 Uhr 00 Min.	8,0	
		8 Uhr 30 Min.		1 ccm Präparat Bayer subcutan.
		9 Uhr 00 Min.		
		9 Uhr 40 Min.	6,5	
		10 Uhr 45 Min.	5,5	
		6 Uhr 00 Min.	9,0	
H. A. 40 Jahre	*18. V.*	9 Uhr 45 Min.	9,0	
		9 Uhr 50 Min.		1,5 ccm Präparat Bayer subcutan.
		10 Uhr 20 Min.		Schweißausbruch.
		10 Uhr 40 Min.		Schmerzen im Enddarm.
		10 Uhr 45 Min.	5,0	
		11 Uhr 00 Min.		Stuhldrang.
		12 Uhr 00 Min.	7,0	
		5 Uhr 45 Mn.	8,0	

3. Pharmaka.

Während nach *Frank* und *Nothmann*[31]), *Behrendt* und *Kahn*[10]) direkte Applikation von Physostigmin in dem zu prüfenden Muskel die elektrische Erregbarkeit erhöht, konnte bei subcutaner, bzw. peroraler Anwendung von Atropin, Pilocarpin und Adrenalin ein eindeutiger Effekt von uns nicht wahrgenommen werden. Neuerdings zeigte sich mir jedoch in 7 Versuchen 4 mal eine deutliche Herabsetzung der galvanischen Reizwerte nach Cholin. Verwandt wurde Cholin. chlorat. med. Merck 0,6 mg als langsam intravenöse Infusion und ein mir von der Firma Bayer, Leverkusen zur Verfügung gestelltes Präparat (s. Tab. 4).

4. Anaphylaktische Sensibilisierung.

Senkungen der muskulären Erregbarkeitsschwelle wurden hierbei von *Chiari* und *Gamper*[20]) und von mir [*Hopmann*[44])] unabhängig voneinander nachgewiesen. Seltene Fälle von Serumkrankheiten (nach Tetanus- bzw. Diphtherieserum), welche mit einer manifesten Tetanie einhergingen, waren die Veranlassung, diesen Beziehungen nachzugehen. Auch in solchen Fällen, in denen keine sichtbaren muskulären Erscheinungen auftraten, fand sich durch die galvanische Prüfung eine Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit bereits in den ersten Tagen nach der Serumbehandlung; dieselbe kehrt im Stadium des Exanthems zur Norm zurück.

5. Psychische Vorgänge.

Hier sind Schwankungen zu nennen, welche ich an anderer Stelle [*Hopmann*[45])] bei Cyclothymikern beschrieben habe. In der Phase affektiver Spannung und ängstlicher Hemmung wurden niedrigere Reizwerte verzeichnet, als später nach Entspannung (K.S.Tet. 8,0, bzw. 15,0; 10,0, bzw. 20,0; 8,0, bzw. 17,0). Ähnliche Schwankungen sahen wir bei Psychasthenikern, nachdem eine Beruhigung eingetreten war, worauf später noch zurückzukommen sein wird. In welcher Weise hier Wechselbeziehungen zwischen psychischer und peripherer Erregbarkeit stattfinden, ob letztere durch erstere induziert wird oder ob es sich nur um Parallelerscheinungen handelt, kann hier nicht erörtert werden. Ich habe versucht, in hypnotischer Suggestion den Einfluß affektiver Erregungen auf die elektrische Erregbarkeit zu verfolgen; konnte einen solchen jedoch nicht wahrnehmen. Bei dieser Gelegenheit ließ sich ferner feststellen, daß es für den Ausfall der Prüfung unwesentlich ist, ob eine Schmerzapperzeption stattfindet oder nicht.

Es erhellt aus dem Mitgeteilten, daß die neuromuskuläre Erregbarkeit von den verschiedensten Seiten her verändert werden kann, mannigfaltige Faktoren mitbestimmend sind. Umstehendes Kreisschema (Abb. 3) veranschaulicht diese Verhältnisse.

Abb. 3.

Die zentrale Stelle, als gemeinsames Glied einer verzweigten Kette, deren einzelne Gliederreihen oft weit auseinanderliegende Ausgangspunkte zu haben scheinen, wie anaphylaktische Sensibilisierung und psychisches Geschehen, und doch klinisch die gleichen Krankheitszustände auslösen können, wie etwa ein Asthma bronch., eine Urticaria, befähigt dieses Phänomen, Gradmesser jener Zustände zu sein, welche wir in dem gesamten klinischen Bilde als „reizbare Schwäche" oder konkreter als vegetative Übererregbarkeit bezeichnen.

III. Praktischer Teil.

A. Statistische Untersuchungen.

1. Bei Gesunden.

Die Brauchbarkeit der galvanischen Prüfungsmethode ergibt sich, indem wir dieselbe rein empirisch bei einer größeren Anzahl gesunder und nervöser Personen anwenden. Wichtige Feststellungen hierzu verdanken wir *Peritz*[65]), welcher bereits im Jahre 1913 zeigte, daß veg. stigmatisierte Menschen häufig eine A.Ö.Z. unter 2,5 Mill. Amp., sowie eine mechanische Übererregbarkeit (*Chvostek*sches Phänomen, idiomuskuläre Wülste) aufweisen und hierdurch Beziehungen zur Tetanie offenbaren. Er sprach deshalb von Spasmophilie der Erwachsenen. *Peritz* hatte jedoch versäumt, zahlenmäßig exakt diesem Problem näherzutreten, um daraus praktischen Nutzen für die Klinik zu schöpfen.

Da die neuromuskuläre Erregbarkeit ein konstitutionelles Merkmal ist, dessen Größenordnung sich unmerklich aus der Breite des Normalen zum Abwegigen bewegt, wird nicht viel damit gewonnen sein, wenn wir etwa Durchschnittszahlen von Gesunden und Kranken einandergegenüberstellen. Sie betrugen bei 70 Gesunden 9,0 Mill. Amp., bei 70 Organneurosen 5,5 Mill. Amp. und werden an dieser Stelle nur zur vorläufigen Orientierung mitgeteilt. Bevor wir eine erhöhte Erregbarkeit als Symptom eines krankhaften Zustandes ansprechen, ist es notwendig, die Variationsbreite dieses Merkmals bei Gesunden kennenzulernen. Auch muß die Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Jahreszeit berücksichtigt werden.

Es wurden von mir 70 Gesunde untersucht, denen ich später 70 Fälle mit nervösen Organstörungen (Organneurosen) gegenüberstelle. Als Gesunde stellten sich mir Kollegen und Kolleginnen der verschiedenen Kliniken zur Verfügung, denen ich an dieser Stelle meinen Dank aus-

spreche; ferner Kranke aus der chirurg. Poliklinik, welche dort wegen leichter Verletzungen, Frakturen in Behandlung gewesen waren, oder von den inneren Stationen, welche für die Beurteilung der neuromuskulären Erregbarkeit unwesentliche Erkrankungen, wie Anginen, Bronchitiden durchgemacht hatten und vor der Entlassung standen. Zweifellos befanden sich unter diesen ,,Gesunden" auch vereinzelt Personen, mit veg. Stigmata, welche selber Neigung zu Tachykardie, Hyperhidrosis oder dgl. angaben, ohne aber hierdurch jemals subjektiv krank gewesen zu sein. Wir haben keinen Grund, diese Menschen aus unserer Gruppe auszuschließen, da derartige Zustände in solcher Ausprägung noch zur normalen Breite zu rechnen sind.

Gesunde: 53 männliche K.S.Tet.-Durchschnitt 8,8 Mill.-Amp.
17 weibliche K.S.Tet.-Durchschnitt 9,0 Mill.-Amp.
Sa. 70

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des Auftretens des Kathodenschließungstetanus liegt nicht vor.

Tabelle 5. *Variation nach Altersklassen.*

Alter in Jahren	15—20	21—25	26—30	31—35	36—40	41 und mehr
Zahl der Fälle	11	20	17	11	3	8
K.S.Tet.-Durchschnitt	8,8	9,1	7,8	8,7	8,3	11,4

Beim Vergleich der verschiedenen Jahresklassen fallen die verhältnismäßig niedrigen Werte in dem mittleren Alter auf, die niedrigsten auf der Stufe von 26—30 Jahren, die höchsten unterhalb 25 und vor allem oberhalb 40 Jahren. Hierbei ist zu bemerken, daß mein Material, wie oben bemerkt wurde, zwei verschiedenen Lebenskreisen entstammt. Es finden sich aber schon Unterschiede zwischen diesen 2 Gruppen von Menschen. Während die ehemaligen Patienten der Klinik und Poliklinik, welche größtenteils den handarbeitenden Ständen angehören, 32 an der Zahl, durchschnittlich einen K.S.Tet. von 9,5 Mill. Amp. aufweisen, beträgt der Durchschnitt bei den 38 Vertretern des Ärztepersonals 8,0 Mill. Amp. Eben diese standen aber in den mittleren Altersstufen.

Tabelle 6. *Variation nach Jahreszeiten.*

Trimenon	Dez.—Febr.	März—Mai	Jun.—Aug.	Sept.—Nov.
Zahl der Fälle	27	17	19	7
K.S.Tet.-Durchschnitt	9,8	8,5	8,0	9,0

Jahreszeitlich finden sich geringe Schwankungen. In den Frühlings-Sommermonaten ist die Erregbarkeit gesteigert. Erinnern wir uns der

Parallelerscheinung, der Jahresschwankungen der Tetanie [*Moro*[61])], so dürfte dies nicht überraschen. Ich habe an anderer Stelle auf das gehäufte Vorkommen der anaphylaktischen Reaktionen nach Serumbehandlung in den Monaten Februar bis Juli aufmerksam gemacht, welche auf eine stärkere Empfindlichkeit in diesen Monaten hinweisen. In demselben Zusammenhang sei auch auf die Untersuchungen der *Straub*schen Klinik über jahreszeitliche Schwankungen des Mineralhaushaltes hingewiesen, insbesondere des Kohlensäurebindungsvermögens des Blutes [*H. Straub*, *Kl. Meier*, *E. Schlagintweit*[72]), *Beckmann*[6])], sowie der Calcium-Phosphorbilanzen [*H. Heinelt*[42])], Befunde, welche allerdings nur schwer mit der beobachteten neuromuskulären Erregbarkeitssteigerung in Einklang zu bringen sind, da sie eher für eine endogene Säuerung also Erregbarkeitshemmung sprechen.

Abb. 4.
——— Gesunde. – – – – Organneurosen.

Im ganzen sind die Unterschiede des Erregbarkeitsgrades in Abhängigkeit von Geschlecht, den Altersstufen bzw. der Zugehörigkeit zu den kopf- oder handarbeitenden Berufen, den Jahreszeiten nicht sehr bedeutend. Die Durchschnittszahlen halten sich in den engen Grenzen von 8,0 bis 9,0 Mill. Amp.

Wie bereits erwähnt, dürfen wir uns nicht auf die Festellung der Durchschnittszahlen beschränken. Die *Häufungskurve* der Abb. 4 gibt einen Überblick über die gesamte Schwankungsbreite der neuro-muskulären Erregbarkeit; nur so gewinnen wir Einblick, was Abweichung von der Norm bedeutet, was nicht. Die Treppenkurve der „Gesunden" entspricht der Variantenverteilung nach dem *Quetelet*schen Gesetz. Auf der Abszisse sind die Stufen des Erregbarkeitsgrades verzeichnet, während die Ordinate die Zahl der Fälle angibt, welche auf jede einzelne Stufe entfallen. Der Mittelwert liegt bei 9,0 Mill. Amp., um welche sich die Mehrzahl der Fälle in einer Breite von 6,0—12,0 Mill. Amp. scharen.

2. Bei Organneurosen.

Das zweite Feld der Abb. 4 stellt die Häufung der Reizwerte bei unseren nervösen Organstörungen dar. Es wurden unter dieser Kategorie solche Kranke aufgezählt, welche nach genauer Durchuntersuchung als „Organneurosen" diagnostiziert wurden, also im einzeln als Vaso-

neurose, Migräne, Kardiospasmus, Pylorusspasmus, spastische Obstipation, Blasenneurose usw. Kranke, bei denen es sich offensichtlich um vorübergehende psychogene Reaktionen ohne konstitutionelle Grundlage handelte, wurden in diese Reihe nicht aufgenommen. Jedoch konnte bei der summarischen Untersuchung eine scharfe Trennung nicht immer durchgeführt werden, so daß vielleicht einzelne Fälle dieser Art miteinbezogen wurden. Eine eingehendere Differenzierung bleibt der späteren kasuistischen Untersuchung vorbehalten. Ferner wurden in diese Kategorie keine Fälle von Asthma bronch. eingereiht, weil sich hierbei Besonderheiten ergaben, welche noch zu erörtern sind.

Das Feld der ,,Organneurosen" schart sich um den Mittelwert von 5,5 Mill. Amp.; es ist in charakteristischer Weise nach links verschoben und hebt sich deutlich aus der Gruppe der Normalen heraus. Jedoch ein Teil der Fälle deckt sich mit dem Felde der Gesunden, d. h. nicht bei allen Personen, bei denen man eine neuromuskuläre Erregbarkeit etwa unter 7,0 Mill. Amp. feststellt, bedeutet dieses Merkmal ,,krank", ,,nervös". Es ist hierdurch ja nur der dispositionelle Charakter einer mit diesem Zeichen behafteten Konstitution ausgedrückt. Wir können nur soviel aussagen, daß ein K.S.Tet. von 7,0—9,0 Mill. Amp. in 50% aller untersuchten Personen solche betraf, welche auch aus klinischen Gründen als neurotisch zu bezeichnen waren, ein K.S.Tet. von 5,0—7,0 in ca. 66%, von 3,0—5,0 in ca. 95%.

C. Kasuistische Untersuchungen.

1. Beziehung zur konst. Nervosität, zur asthen. Psychopathie u. a. Psychopathien.

Wir dürfen bei der generellen Feststellung einer gesteigerten Erregbarkeit der ,,Nervösen" nicht stehen bleiben, sondern eingedenk der eingangs gegebenen Richtlinien müssen wir der Frage näher treten, mit welchen besonderen psychopathologischen Zügen verknüpft diese Übererregbarkeit vorkommt.

Zur Erläuterung mögen einige Krankengeschichten dienen.

Fall 1. J. V., ohne Beruf, 34 Jahre, kommt wegen spast. Obstipation zur Behandlung.

Eltern gesund. Von 5 lebenden Geschwistern ist eine blasen- und nierenleidend sowie ,,nervös", d. h. verfällt leicht in Zitteranfälle. Eine Zwillingsschwester der Patientin starb in den ersten Lebensmonaten an Krämpfen.

Patientin selber litt seit ihrer frühesten Jugend an epileptischen Krämpfen; dieselben wiederholten sich periodisch in Wochen- bis Monatenabstand bis zur Menarche. Die Menses traten erst im 23. Lebensjahre auf, sind schmerzhaft und unregelmäßig. Seit ihrer Jugend hat Patientin schlechte Augen und muß eine Brille tragen. Konnte hierdurch in der Schule nicht gut lernen. Sie war immer ein schüchternes Kind, kannte keine Freundinnen, weil in Einsamkeit (auf dem Schiffe) aufgezogen.

Von ihrem 24.—30. Lebensjahre war sie als Hausangestellte tätig; hat im ganzen wenig gewechselt und war mit der ihr obliegenden Tätigkeit immer zufrieden. Nur einmal trat in dieser Zeit nochmals nach Aufregung ein Krampfanfall auf.

1922 (30. Lebensjahr) Appendektomie. Der Operationsbefund konnte leider nicht beigebracht werden. Bereits während des Jahres vorher hatte sie über Leibschmerzen zu klagen. Die Mutter hatte sie immer darüber hinweg getröstet, indem sie sagte: „Das sind verhaltene Blähungen.“ Nach der Operation traten mehrfach Abscesse an der Bauchdecke und an der Brust auf. Während einer Absceßincision ereignete sich wiederum ein Krampfanfall; seitdem wiederholten sich die Anfälle einige Male im Jahr.

1924 (32. Lebensjahr) heiratete sie einen Witwer, den Schwager ihrer Schwester. Wegen Blutungen mußte sie sich 8 Wochen später einer Unterleibsoperation unterziehen.

Seit dieser letzten Operation leidet sie an reißenden Schmerzen im Leib, welche alle paar Wochen auftreten. Während vor der Blinddarmoperation die Schmerzen mehr in der rechten Leibseite lokalisiert waren, ziehen sie sich jetzt mehr über den ganzen Leib. Starke Verstopfungsbeschwerden.

In der letzten Zeit häuften sich die epileptischen Anfälle durch Aufregungen in der Ehe, traten aber auch ohne besondere Veranlassung z. B. nachts auf. Besonderen Grund zur Aufregung gibt der Umstand, daß sie Ehescheidung angestrengt hat, weil ihr Mann ein Trinker sei und sie mit dem Leben bedroht habe. Patientin äußert große Angst und Sorge, in der Prozeßangelegenheit vor Gericht erscheinen zu müssen.

Patientin legt ein stilles, bescheidenes Wesen an den Tag; anfangs etwas verängstigt, wehleidig, ist sie wie umgewandelt, sichtlich erfreut und heiter als die Nachricht eintraf, daß der Prozeß zu ihren Gunsten entschieden werden würde, sie nicht mehr vor Gericht zu erscheinen brauche, geborgen zu den Eltern zurückkehren könne.

Körperlicher Befund: 12. II. Schmächtige, kleine Gestalt, Körpergewicht 52 kg. Größe 1,57 m. Anastigmatismus und Myopie.

Lungen o. B. Tropfenherz. Blutdruck 125/85 mm Hg. Blut: WaR. negativ.

Typische Appendektomienarbe und eine quere suprapubische Narbe, beide fest und glatt verheilt. Abdomen klein, weich, nicht vorgetrieben. Druckempfindlichkeit im Verlauf des Kolons, welches in einzelnen Partien als schmerzhafter Strang zu fühlen ist.

Magensäure: freie HCl 41, Gesamtacidität 51. Stuhl angehalten.

Die Röntgendurchleuchtung zeigt eine kleinkalibrige fragmentierte, spastische Füllung des Kolons. — Genitale o. B.

Nervensystem: Reflexe in Ordnung. Dermographie angedeutet. Respirat. Arhythmie ebenfalls. Aschner-Bulbusdruckversuch negativ. Chvosteksche Phänomen negativ.

Galvan. N. med. K.S. 0,7; A.S. 1,1; A.Ö. 2,3; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 6,0.

Epileptische Anfälle wurden in der mehr als 6 wöchigen Beobachtung nicht gesehen.

Nach Besserung galvan. N. med. K.S.Tet. *4. III.* 9,0; *6. III.* 6,0; *8. III.* 9,5; *10. III.* 8,5; *13. III.* 10,0; *15. III.* 10,0.

Fall 2. C. K., 27 Jahre. Hausangestellte, welche nach einer Ohnmacht zur Aufnahme kommt.

Patientin ist unehelicher Abstammung, hat ihren Vater nicht gekannt. Mutter und 3 Geschwister gesund. Mit ihrem Stiefvater versteht sie sich nicht gut.

In der Schulzeit öfters Ohnmachten. Menses seit dem 13. Lebensjahre regelmäßig. Vor 2 Jahren ähnliche Ohnmachten, als sie stellungslos war.

Seit 14 Tagen ist sie wiederum arbeitslos. Als sie sich auf der Zeitungsexpedition nach Stellenangeboten umsehen wollte, überfiel sie eine Ohnmacht.

20. V. Stilles, bescheidenes, fast schüchternes Wesen.

Körperlicher Befund: Asthenische Gestalt, dürftiges Fettpolster. Körpergewicht 46,0 kg. Größe 1,58 m. Blasses Aussehen. Reichlicher Haarwuchs auch an den unteren Extremitäten. Schmales Gesicht, vorspringende Nase, schmaler, langer Thorax.

Lungen: o. B. Tropfenherz. Blutdruck 100/60 mm Hg.

Blut: WaR. negativ. Hämoglobin 77 Sahli.

Abdominalorgane o. B.

Nervensystem: Pupillen eng, reagieren gut auf Lichteinfall und Konvergenz. Corneal- und Rachenreflexe nicht auslösbar. Bauch- und Patellarreflexe lebhaft. Feinschlägiger Tremor der Hände.

Chvosteksches Phänomen positiv. Aschnerscher Bulbusdruckversuch positiv. Dermographie mäßig ausgeprägt, resp. Arhythmie nicht deutlich.

Galvan. N. med. K.S. 0,6; A.S. 1,0; A.Ö. 1,1; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 4,0.

28. V. Galvan. N. med. K.S. 0,4; A.S. 1,1; A.Ö. 1,2; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 4,0.

Fall 3. S. L., Lehrerin, 30 Jahre. Behandlung wegen spastischer Obstipation. Familie o. B.

Im 21. Lebensjahre zum erstenmal kolikartige Schmerzen im Leib, mit Stuhlverhaltung, Entleerung von Schleimmembranen. Damals bereitete sich Pat. auf das Abiturium vor. Sie selber führt die Beschwerden auf nervöse Überspannung zurück. In den folgenden Jahren, Universitätsstudium, nur hin und wieder Druckgefühl im Leib. 10 Jahre später bei Gelegenheit eines Nachexamens wiederum dieselben Beschwerden in verstärktem Maße.

In den letzten Wochen fühlte sich Pat. abgespannt, klagt über Schlaflosigkeit, Verstopfung, Brechreiz. Der neue Tätigkeitsbereich als Lehrerin, andererseits eine Verlobung, welche sie kürzlich einging, brachten Unruhe und besonders Anspannung, stellten sie vor schwierige Entscheidungen für die Zukunft.

30. I. Ruhiges, einsichtsvolles Wesen, jedoch unentschlossen, leicht abgespannt, wenn sie sich in Lektüre oder in ihrer Liebhaberei, Feuilletonartikel zu schreiben, übernommen hat.

Körperlicher Befund: Mittelgroße Gestalt, leidlich guter Ernährungszustand. Muskulatur und Fettpolster genügend entwickelt. Leidlich frisches Aussehen.

Lungen und Herz o. B. Blutdruck 95/70 mm Hg.

Kolon ist in seinem ganzen Verlauf palpabel, zeitweise schmerzhaft. Typhlatonie. Schafkot. Röntgenologisch segmentierte, spastische Kolonfüllung. Magensäure nach Probefrühstück freie HCl. 0. Gesamtacidität 4.

Nervensystem: Patellarreflexe schlecht auslösbar. Chvostek pos. Aschnerscher Bulbusdruckversuch pos. Dermographie, resp. Arhythmie nicht deutlich.

Galvan. N. med. K. S. 0,6; A.S. 0,9; A.Ö. 1,0; KÖZ. —; K.S.Tet. 4,0.

Fall 4. B. Sch., 25 Jahre. Hausangestellte. Klagt seit 3 Wochen über häufigen Drang zum Wasserlassen. Nervöse Pollakisurie.

Mutter „nervös", magenleidend; im übrigen Familie gesund. Pat. entstammt einer gut situierten Bauernfamilie. Ein Grund, aus wirtschaftlicher Notwendigkeit in Dienststellung zu gehen, bestand nicht. Ihre Mutter habe sie auch lieber zu Hause halten wollen. Pat. selber wollte sich jedoch von Hause loslösen und selbständig machen. Seit Jahren hat sie den Wunsch, in einen krankenpflegenden Orden einzutreten. Weiß aber selber nicht, ob sie dazu tauglich ist. „Wenn ich nur gesund wäre, würde ich eintreten." Möchte auf jeden Fall nicht heiraten. Warum? Seit einiger Zeit in der Großstadt in Stellung. Fühlt sich aber hier nicht

wohl; möchte wieder nach Hause, „weil ich krank bin", „habe es ja auch ganz schön zu Hause"; weiß andererseits nicht, ob sie die Dienstherrschaften ohne weiteres im Stich lassen kann. Fühlt sich selber in allem unentschlossen, gesteht es aber nicht gerne ein. Vergleicht sich selber mit einer unverheirateten Tante, welche immer ins Kloster gehen wollte und nie dazu kam.

Das unentschlossene, in der Unsicherheit befangene Wesen verbirgt sich nur schlecht hinter einer patzigen und etwas trotzigen Tonart.

Körperlicher Befund: Untersetzte Gestalt mit reichlichem lockerem Fettpolster. Körpergewicht 61,5 kg, Größe 1,58 m. Breites Gesicht, frisches Aussehen.

Innere Organe, insbesondere auch Urogenitaltraktus o. B.

Nervensystem: Reflexe normal auslösbar. Chvostek neg. Aschnerscher Bulbusdruckversuch pos. Dermographie deutlich ausgeprägt.

9. IV. Galvan. N. med. K.S. 1,2; A.S. 1,7; A.Ö. 2,0; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 6,0.

20. IV. Galvan. N. med. K.S. 1,8; A.S. 2,5; A. Ö. 3,0; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 8,5.

Interkurrent zog sich die Pat. einen Typhus abdominalis zu. Durch diese ernste Erkrankung trat die Pollakisurie vollständig in den Hintergrund; die Beschwerden wurden sozusagen vergessen. Vom Typhus genesen erwähnt sie dieselben nur vorübergehend, historisch. Da es eine ausgemachte Sache ist, daß sie als Genesende nach Hause zurückkehrt und von ihrer Mutter gepflegt werden wird, entfällt die vordem durch die Unentschiedenheit gegebene Haltung.

30. VI. Galvan. N. med. K.S. 1,5; A.S. 3,0; A.Ö. —; K.Ö.Z. —; K. S.Tet. 10,0.

Fall 5. E. K., 25 Jahre. Stütze. Kommt in Behandlung wegen cardiovasculärer Beschwerden.

Klagt seit 1 Jahr über starkes Herzklopfen, Angstgefühl auf der Brust, Mattigkeit, Schlaflosigkeit. Sie gibt selber an, bereits als Kind immer empfindlich gewesen, von den Geschwistern, welche robuster Natur seien, nicht verstanden worden zu sein. Ihrem Wunsche, Kindergärtnerin zu werden, kamen ihre Eltern nicht nach. Sie mußte Dienste als Hausangestellte annehmen. Zuletzt war sie 3 Jahre im Hause einer Freundin der Stiefmutter, fühlte sich aber nicht zufrieden in dieser Stellung. Sie hat darum dieselbe jetzt aufgegeben, hierdurch sich aber mit den Eltern überworfen.

17. III. Wenig beherrschtes Wesen.

Körperlicher Befund: Graciler, asthenischer Habitus. Größe 1,60 m. Gewicht 55,0 kg. Innere Organe o. B.

Nervensystem: Conjunctival- und Cornealreflexe nicht auslösbar.

Starke Hyperhidrosis. Ausgesprochene Dermographie und resp. Arhythmie. Aschnerscher Bulbusdruckversuch stark pos. Chvostek neg.

18. III. Gal.an. N. med. K.S. 0,2; A.S. 1,3; A.Ö. 2,0; K.Ö.Z. — K.S.Tet. 5,0.

Nach Besserung durch Fichtennadelbäder, Sedativa, Aussprache und nachdem der Weg zum Elternhaus zurück gebahnt ist.

24. III. Galvan. N, med. K.S. 1,2; AS. 3,5; A.Ö. 3,0; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 8,0.

28. V. Galvan. N. med. K.S. 1,7, A.S. 3,2; A.Ö. 4,0; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 8,5.

Um nicht durch ausführliche Krankengeschichten zu langweilen, ergänze ich durch einige kurze Angaben. K.S.Tet. unter 6,0 Mill. Amp. — im folgenden nur als Zahl vermerkt — fand sich bei jüngeren und älteren Hausangestellten meistens weiblichen Geschlechts*), welche

*) Ich führe in der Kasuistik fast ausschließlich weibliche Fälle auf, weil ich die eingehendsten Beobachtungen auf meiner Frauenstation machte. Es liegen mir jedoch auch gleichartige Befunde bei Männern vor, wenn auch in der Minderzahl.

„in der Fremde“ die Sehnsucht nach der Heimat plagt, welche ständig unzufrieden von Stellung zu Stellung wechseln, vielfach früh verwaist ihre Heimat verloren haben oder aus sonstigen Gründen in ihrer Existenz entwurzelt sind, die niemals Kraft aufbringen, irgendwo festen Fuß zu fassen, und welche wegen mannigfaltiger nervöser Organstörungen, insbesondere des Darms die Klinik aufsuchten (Beispiele: 5,5; 4,0; 5,0; 6,0; 5,0; 4,0; 5,5). Eine 38jährige unverheiratete Pat., schon in der Kindheit mit Schreikrämpfen erkrankt, 2 Schwestern leiden an Epilepsie, klagt jetzt über unbestimmte rheumatische Beschwerden; es besteht Neigung zu Blutdrucksteigerung (4,5). Ein 23jähriges Mädchen mit Enuresis (3,5). Ein 17jähriges Mädchen mit Enuresis, 2 Geschwister waren ebenfalls Bettnässer (2,5). Eine 18jährige, welche nicht von dem Gedanken an den vor 6 Jahren erfolgten Selbstmord ihres Vaters, eines Trinkers, loskommt, gelegentlich in Weinkrämpfe verfällt, jetzt über nervöse Magenbeschwerden klagt (4,0). Patientinnen, welche bei der Blutentnahme kollabieren oder mit einem Aufschrei zusammenfahren, wenn der Arzt der Nachbarin in die Vene sticht, (5,0 und 4,0). Eine 42jährige Frau, welche schon in der Schulzeit vor Prüfungsaufgaben Diarrhöen erlitt, jetzt wegen einer Colica mucosa in Behandlung kommt (5,0).

Charakterologisch sind die angeführten Fälle der „konstitutionellen Nervosität“ *Bumkes*[17]) insbesondere, um der Typenzeichnung von *K. Schneider*[70]) zu folgen, den *asthenischen Psychopathen* zuzurechnen, worunter „die Formen der Empfindlichen und der aus charakterologischen Gründen körperlich leicht Versagenden und bestimmte, sich seelisch unzulänglich Fühlende“ zusammengefaßt werden. Hysterische Charaktereigenschaften finden sich bei unseren Patienten nicht, sofern man als Grundzug der hysterischen Persönlichkeit mit *Jaspers*[49]) und *K. Schneider*[70]) ihr Geltungsbedürfnis ansieht, „vor sich und anderen mehr zu erscheinen, als sie ist, mehr zu erleben, als sie erlebensfähig ist“. Selbstverständlich können strenge charakterologische Scheidungen nicht vorgenommen werden. So wird man z. B. der Meinung sein können, daß Fall 4 der Kasuistik weniger den asthenischen, als den geltungsbedürftigen Psychopathen zuzurechnen sei. Daß zahlreiche Beziehungen insbesondere der Asthenischen zu den anderen, den Depressiven, Selbstunsicheren, Stimmungslabilen, Anankasten, Geltungsbedürftigen bestehen, wird von *K. Schneider* betont.

Auch bei derartigen Persönlichkeiten findet sich unter Umständen eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit, wir durch einige Krankengeschichten gezeigt wird.

Fall 6. F. P., 25 Jahre, Näherin, kommt wegen einer spastischen Magen-Darmneurose zur Behandlung. Außerdem klagt sie über Schlaflosigkeit, mangelndes Konzentrationsvermögen.

Pat. macht folgende Angaben. Die Mutter, welche von ihrem Manne getrennt lebt, sei nervös. Sie selbst macht sich viel Vorwürfe über ihren früheren Lebenswandel; ängstigt sich, durch starkes Zigarettenrauchen, Masturbation ihrer Gesundheit geschadet zu haben. Vor 2 Jahren gebar sie ein uneheliches Kind; dasselbe war mit einer Hasenscharte behaftet und verstarb alsbald an einer Lungenentzündung. Das Gesicht des entstellten Kindes verfolge sie nächtelang, sie glaubt hierdurch gestraft zu werden. Sie leidet ferner unter den Vorwürfen ihrer Geschwister; die Leute des Heimatortes sähen mit Geringschätzung auf sie. Sie möchte all dem wohl dadurch entgehen, daß sie an einem anderen Orte ihrem Berufe nachgeht, befürchtet aber, fern von dem Elternhaus wieder auf schiefe Ebene zu kommen.

Körperlicher Befund: Große, schmale, gracile Gestalt, reduzierter Ernährungszustand, Gewicht 49 kg, blasses Aussehen.

Röntgenologisch: Magenatonie, spastische Kolonfüllung.

Chvostek pos.

Galvan. N. med. K.S. 0,7; A.S. 1,1; A.Ö. 1,5; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 7,0.

Fall 7. J. B., 34 Jahre. Kindergärtnerin. Kommt wegen Tachykardie und dysmenorrhoischen Beschwerden in Behandlung.

Die Mutter litt seit ihrer Jugend an „epileptischen“ Anfällen. Sie starb im Wochenbett, als Pat. 5 Jahre alt war. Der Vater, Musiklehrer, endete durch Selbstmord. Eine Schwester machte im 7. bis 8. Lebensjahre ähnliche Anfälle durch wie die Mutter. Pat. selber hatte in jungen Jahren häufig nervöse Zuckungen im Gesicht. Nach dem Tode der Mutter löste sich der Haushalt auf. Pat. und ihre Geschwister wurden in Kinderheimen aufgezogen. In späteren Jahren war Pat. als Kinderpflegerin tätig, hat in ihren Anstellungen häufig gewechselt. Nahm alles zu schwer, zu genau, zu peinlich in der Arbeit. Zwangshandlungen. Macht sich sehr viel Selbstvorwürfe, insbesondere wegen Masturbation. Angst, man lese ihr dies vom Gesichte ab.

Seit den letzten Jahren Klagen über Herzklopfen, innere Unruhe, zeitweise asthenopische Beschwerden, Mückentanzen vor den Augen (ohne organischen Augenbefund), Globusgefühl.

Sehr launisches, empfindliches, unruhiges Wesen, periodisch wechselnd, besonders verstärkt zur Zeit der Menses, Menschenscheu, manchmal verdrossen, gereizt.

Körperlicher Befund: Schmale Gestalt. Genügender Ernährungszustand. Größe 1,69 m, Gewicht 67,2 kg. Schmales, hohes Gesicht. Erythema fugax.

Steil gestelltes Herz. Zeitweise Tachykardie bis 120—140 Pulsschläge in der Minute. Blutdruck 140/80 mm Hg (Pat. war auswärts auf Basedow behandelt worden; es besteht jedoch keine Vergrößerung der Schilddrüse, der Grundumsatz hält sich in normaler Breite).

Lebhafte Reflexe. Starke Dermographie. Chvostek negativ.

Galvan. N. med. K.S. 1,6; A. S. 2,3; A.Ö. 3,5; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 5,0.

Fall 8. E. Th., 25 Jahre. Ehefrau. Grund der Einlieferung: häufige Ohnmachten. Nach Angaben der Pat. war der Vater Trinker, sorgte schlecht für die Familie, hielt Pat. zum Incest an, so daß diese einmal, im 21. Lebensjahr, aus dem Elternhaus fortlief. Seit dem 22. Lebensjahr ist sie verheiratet; 2 gesunde Kinder. Mit ihrem Manne lebe sie in zufriedener Ehe. Pat. spricht aber in geringschätziger Weise von ihm; er sei leicht jähzornig, mißtrauisch, habe kein Verständnis für sie.

Als Grund der häufigen Ohnmachtsanfälle gibt Pat. selber seelische Aufregungen an. Ein früherer Liebhaber verfolge sie seit einigen Monaten, komme in Abwesenheit ihres Mannes in die Wohnung, belästige sie, wolle sie veranlassen,

sich von ihrem Manne zu trennen, drohe, durch frühere Liebesbriefe sie zu kompromittieren. Wie genaue Erkundigungen ergaben, handelt es sich um eine hysterische Pseudologie.

Während der klinischen Beobachtung bietet Pat. nichts Auffälliges, keine Anfälle. Sie ist willig, aufgeschlossen, hilft der Stationsschwester. Nachdem der Ehemann ihrem Zustand größere Beachtung geschenkt hat, und ihre Entlassung nach Hause nachgesucht, zeigt sie eine kindlich helle Freude.

Körperlicher Befund: Graciler, asthenischer Habitus. Schlechter Ernährungszustand. Blasses Aussehen. Gewicht 41,5 kg. Größe 1,55 m. Flacher, langer Thorax.

Cor. pendulum. Blutdruck 120/80 mm Hg.

Ausgeprägte Dermographie. Respir. Arhythmie angedeutet.

Aschnerscher Bulbusdruckversuch nicht deutlich positiv.

Chvostek pos. Ebenso das Peronnaeusphänomen.

8. I. Galvan. N. med. K.S. 0,3; A.S. 0,8; Ä.Ö.1,0; K.Ö.Z. 2,5; K.S.Tet. 4,0.

16. I. Galvan. N. med. K.S. 0,5; A. S. 1,5; A.Ö. 1,3; K.Ö.Z. 2,5; K.S.Tet. 4,5.

Fall 9. M. V., 25 Jahre. Haustochter. Wird wegen Schwindelanfällen eingeliefert. Nach Angaben der Mutter litt diese selber als junges Mädchen an häufigen Depressionen.

Pat. selber war immer ein sehr unruhiges, „nervöses" Kind; kam in der Schule nicht recht vorwärts. Mit 14 Jahren trat sie in eine kaufmännische Lehre ein, war später im Kriege auf der Eisenbahn im Bureau des Vaters tätig. Sehr ängstlich bei Fliegerangriffen, trotzdem sie nicht im näheren Gefahrenbereich war.

In jedem Frühjahr Neigung zu Melancholie und zwar seit der Menarche im 17. Lebensjahr. Vor einigen Wochen wurde eine Verlobung, welche Pat. mit Wissen der beiderseitigen Eltern eingegangen hatte, wieder rückgängig gemacht, weil man sich keine solide Zukunft von dieser Verbindung versprechen konnte. Seitdem erneute Depression. Pat. ist müde, interesselos, schläft nachts nicht, legt sich tagsüber ins Bett. Klagt über Angstgefühle. Seit 8 Tagen Schwindelanfälle, so daß sie zu Boden fällt. Manchmal auch befällt sie bei Tisch ein leichtes Zucken in den Armen.

Pat. ist von stiller, zufriedener Art, zugänglich, hilft ein wenig der Stationsschwester. Sie sieht ein, daß die Lösung der Verlobung zu ihrem Besten ist. Nach erfolgter Aussprache keine Klagen.

Körperlicher Befund: Gracile Gestalt, Größe 1,59 m. Gewicht 55. kg. Innere Organe o. B. Reflexe in Ordnung. Mäßig starke Dermographie. Respir. Arhythmie angedeutet. Chvostek negativ. Aschnerscher Bulbusdruckversuch positiv.

Galvan N. med. K.S. 1,1; A.S. 1,4; A.Ö. 1,8; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 6,0.

Die charakterologischen Qualitäten der letztgenannten Fälle dürften ohne weiteres aus der Schilderung hervorgehen. Das Skrupellantentum, der Anankasmus, die Selbstunsicherheit der Fälle 6 und 7, die Pseudologie, der hysterische Charakter bei Fall 8, die depressive Reaktivität bei Fall 9. Auch bei diesen Personen findet sich eine gesteigerte galvanische Erregbarkeit. *Wenn wir jedoch unser gesamtes Material überschauen, so ist der größte Teil unserer „Organneurotiker" dem Formenkreis der „asthenischen" Psychopathen zuzurechnen.*

Nach der heute herrschenden Auffassung gehört es zum Begriff der psychopathischen Persönlichkeit, daß es sich um angeborene Anomalien handelt. Im einzelnen Fall wird man allerdings diese Ent-

stehung nur schwer nachweisen können. Immerhin sind auch in unseren Krankengeschichten einzelne Hinweise auf familiäre neuropathische oder psychopathische Belastung vorhanden (Potatorium des Vaters, Epilepsie). Wir werden gut tun, den Begriff der Anlage weiter zu fassen und nicht nur an Keimschädigung zu denken [*Bumke*[17])] z. B. dürfte in vielen Fällen die Erziehung durch die Eltern, der Mangel eines Elternhauses, die uneheliche Abstammung, das Bewußtsein ein Hagarkind zu sein von ebenso großer Bedeutung sein. Auch hierfür geben unsere Krankengeschichten Belege.

Ich bin daher auch weit davon entfernt, in der gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit eine angeborene Anlage zu sehen, etwa das Grundphänomen, welches der Organminderwertigkeit (*Adler*), einem bisher sehr vagen Begriff, konkreteren Gehalt verleiht, indem sich auf einer solchen Disposition der nervösen Charakter aufbaut. *Die Erregbarkeitssteigerung der neuromuskulären Apparate dürfte vielmehr die Folge der dauernden dynamischen Wirkung affektiver Spannungen sein.* Ich schließe dies aus gelegentlicher Rückkehr der Erregbarkeit zu normalen Werten, nachdem durch psychotherapeutische und sedative Behandlung eine Entspannung eingetreten ist; Beispiele Fall 1, 4, 5; in anderen Fällen z. B. 2 und 8 wurden allerdings trotz Besserung des Allgemeinbefindens dauernd niedrige Schwellenwerte gefunden.

Ob diese psychopathischen Konstitutionen gleichzeitig mit der neuromuskulären Erregbarkeitssteigerung eine andersartige Einstellung des Elektrolythaushaltes oder des hormonalen Gleichgewichtes aufweisen, harrt noch der Klärung.

In gewissem Sinne sind auch manche der Organstörungen bei der konstitutionellen Psychopathie psychologisch verständlich, da auch sie, wenn auch nicht immer, Reaktionen, Ausdruckserscheinungen des psychischen Erlebens darstellen. Wir halten daher unsere Feststellung, daß bei derartigen Kranken mittels der galvanischen Prüfung eine Erregbarkeitssteigerung der neuromuskulären Apparate aufgedeckt wird, für bedeutsam, da hierdurch erwiesen ist, daß neben den verständlichen psychogenen Reaktionen auch allgemein eine Bahnung zu vegetativen Störungen stattfindet. Ich muß mich aber ausdrücklich dagegen verwehren, mißverstanden zu werden, als ob ich in dieser Bahnung das Primäre sähe, das Zeichen einer körperlichen, neuralen Disposition, welche den neurotischen Charakter schafft, da doch die Dinge offenbar umgekehrt liegen.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Erkrankungen steht eine kleinere Anzahl von Fällen, denen eine psychopathische Konstitution offensichtlich nicht zugrunde liegt, bei welchen es sich vielmehr um *vorübergehende, „hysterische“ Reaktionen handelt.*

Als Beispiel führe ich eine 34jährige Frau B. an. Sie klagt seit 8 Monaten über anfallsweise auftretende Tachykardien; ein organischer Befund liegt nicht vor, welcher dieselbe erklären könnte. Zuletzt erfolgte ein solcher Anfall auf der Durchreise im Wartesaal. In einer Aussprache stellte sich heraus, daß sich Pat. durch die Untreue des Mannes und durch wirtschaftlichen Niedergang bedrückt fühlt. Der provozierte Zwischenfall in Form einer Tachykardie war wohl der Ausweg, um vom Manne weg zu einer von ihr sehr geschätzten, in dieser Stadt wohnenden Schwester zu gelangen.

Körperlicher Befund: Gedrungener Habitus. Reichliches Fettpolster besonders der Hüftgegend, an den Bauchdecken und Oberschenkeln. Frische Gesichtsfarbe. Blut WaR. positiv. Jedoch kein Anhaltspunkt für Visceral- oder Neurolues. Insbesondere auch keine organischen Veränderungen am Zikulationssystem nachweisbar. Pulsfrequenz 80—100, gelegentlich nach psychischer Erregung auf 130 in der Minute steigend. Blutdruck 125/80 mm Hg (R-R). Keine respir. Arhythmie. Deutliche Demographie. Aschnerscher Bulbusdruckversuch negativ.

21. V. Galvan. N. med. K. S. 1,9; A.S. 2,7; A.Ö. 3,0; K.Ö.Z. —; K. S.Tet. 10,0.

28. VI. Galvan. N. med. K.S. 1,2; A.S. 2,2; A.Ö. 4,0; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 10,0.

Ferner eine 27jährige Frau U. Dieselbe wurde 1925 wegen einer Cholecystitis calculosa operiert. Kommt jetzt (Mai 1926) wieder mit erneuten Klagen über Herzklopfen, Magen-Darmstörungen; ein organischer Befund konnte nicht festgestellt werden. Puls 108. Blutdruck 160/80.

In einer Aussprache gibt sie an, seit der letzten Operation Angst vor Gravidität zu haben, sie verstehe sich nicht mehr gut mit ihrem Manne, fühle sich von ihm vernachlässigt.

23. V. Galvan. N. med. K.S. 2,0; A.S. 2,0; A.Ö. 4,5; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 12,0.

4. VI. Galvan. N. med. K.S. 2,4; A.S. 2,5; A.Ö. 4,0; K.Ö.Z. —; K.S.Tet. 10,0.

Eine 28jährige Frau H. klagt über Phrenokardie; sie steht im Ehescheidungsprozeß und führt die Beschwerden auf Mißhandlung durch ihren Mann zurück. Kein organischer Befund. K.S.Tet. 10,0.

Ein 33jähriger Mann S., welcher nach einer 1/2 Jahr vorher erlittenen, jetzt gut verheilten Halswirbelfraktur ein Caput obstipum beibehalten hat — Aufmerksamkeitsfixierung auf das vorher geschädigte Organ. K.S.Tet. 8,0.

Das Gemeinsame dieser Fälle ist der Wunsch, irgend etwas zu erreichen, oder wie im letztgenannten Fall die Aufmerksamkeitsfixierung, die Meinung es müßte eine Schädigung, welche tatsächlich beseitigt ist, noch vorhanden sein.

Inhaltlich ist all dies aus dem psychischen Erleben verständlich, aber, und das ist der wesentliche Unterschied gegenüber unserer ersten Gruppe, ohne daß eine psychopathische Konstitution vorliegt. Bei diesen Fällen liegt keine neuromuskuläre Erregbarkeitssteigerung vor.

2. *Allergische Erkrankungen.*

Die engen Beziehungen der tetanischen Muskelübererregbarkeit zur Epilepsie, zu vegetativen Organstörungen, zur Anaphylaxie habe ich an anderer Stelle erörtert (*Hopmann*[45])]. Hinsichtlich der Verknüpfung Epilepsie — konstitutionelle Psychopathie — Organneurose bot unsere Kasuistik einige Belege. *Bumke*[17]), *Hauptmann*[41]) erwähnen das häufige Vorkommen der Idiosynkrasie in den Vorgeschichten der

konstitutionell Nervösen. Die Ansicht *Hauptmanns* dürfte zu Recht bestehen, „daß die Idiosynkrasien unter den neurasthenischen Symptomen vielleicht nur deshalb figurieren, weil das Zusammentreffen ihrer Entstehungsbedingungen mit dem neurasthenischen Boden sie besonders leicht in Erscheinung treten läßt". Die neuromuskuläre Erregbarkeitssteigerung durch anaphylaktische Sensibilisierung wurde bereits oben erwähnt. Es ist erklärlich, daß auf der Grundlage einer psychasthenischen Erregbarkeitssteigerung allergische Vorgänge durch Summation sich leichter manifestieren können, wie auch umgekehrt allergische Symptome häufig durch seelische Erregung wieder hervorgelockt werden. Es harrt trotzdem die Tatsache noch der Erklärung, daß beide Vorgänge, in ihrer Genese grundverschieden, auch hinsichtlich ihrer Äußerungen Prädilektionsstellen haben; macht sich doch die anaphylaktische Überempfindlichkeit wenigsten beim Menschen vornehmlich an der Bronchialmuskulatur und den Capillaren bemerkbar, während die psychasthenischen Organstörungen sich meistens an dem Magendarmtraktus, der Blase, dem Herzen offenbaren.

Die elektrische Erregbarkeit bei unseren Fällen von Asthma bronchiale zeigte kein gesetzmäßiges Verhalten (s. Tab. 7). Manchmal ist dieselbe erhöht, manchmal hält sie sich in normaler Breite, vereinzelt ist sie sogar herabgesetzt. Dies liegt wohl daran, daß wir je nach dem Stadium der Erkrankung, in welchem wir prüfen, verschiedene Bedingungen antreffen. Wir sind noch zu wenig darüber unterrichtet, wie weit im Stadium der Bronchoconstriction eine pulmonale Dyspnöe auftritt, welche durch CO_2-Überladung der Gewebe einen ähnlichen Zustand wie bei unseren oben erwähnten Herzinsuffizienzen hervorruft, nämlich die Erregbarkeit vermindert. Ähnlich dürften die Verhältnisse liegen, sobald das Asthma durch eine chron. Bronchitis überlagert ist.

Bei Urticaria nach Medikamenten, bei den bereits früher beschriebenen Fällen von Serumkrankheiten war eine Steigerung immer zu verzeichnen. Das gleiche wurde auch bei prämenstrueller Urticaria, prämenstruellem Ödem beobachtet; diese Fälle sind ebenfalls in Tab. 7 aufgenommen, trotzdem sie eigentlich nicht hierher gehören.

Zusammenfassung.

1. Unbeschadet des Fortschrittes in der Erforschung nervöser Organstörungen, welcher darin liegt, daß durch psychologische Methoden die Organmanifestationen vielfach inhaltlich oder als Ausdruckserscheinungen aus dem psychischen Erleben sich herleiten lassen, können wir nicht umhin, besonders bei der sog. konstitutionellen Nervosität den somatischen Eigentümlichkeiten der nervösen Körperanlage auch losgelöst vom Psychischen unsere Aufmerksamkeit zu schenken.

Tabelle 7.

Nr.	Name	Alter i. Jahren	Diagnose	K. S. Tet.	Bemerkungen
1	G.	40 J.	Asth. bron.	10,0	4. X. stat. asth. Kleiner frequenter Puls, nach Aderlaß gebessert.
2	Th.	36 J	Asth. bron.	18,0	28. I. Anfall abgeklungen. Bronchitis und erhebliche Cyanose.
3	Sch.	53 J.	Asth. bronch. u. Aortenins.	9,5	1. V. Letzter Anfall am 12. V. Lungen jetzt frei; kompensierte Aorteninsuffizienz.
4	K.	29 J.	Asth. bron.	9,5	21. IV. in den letzten Nächten Anfälle.
5	R.	29 J.	Asth. bron.	7,0	25. IV. Anfall im Abklingen.
				5,0	11. V. gut erholt.
				4,0	14. V. keine Anfälle mehr.
6	Fr.	42 J.	Asth. bron.	6,0	7. V. in den letzten Wochen häufig Anfälle, jetzt abgeklungen
				6,0	10. V. keine echten Anfälle mehr; jedoch zusammenschnürendes Gefühl im Hals nach seelischer Erregung.
				6,0	4. VI. 6 Uhr 37 Min. in ruhiger Hypnose.
				8,0	4. VI. 6 Uhr 45 Min. Anfall in hyp. Sugg.
7	H.	23 J.	Asth. bron.	5,5	21. IV. im Anfall.
8	N.	22 J.	Asth. bron.	8,0	28. VII. stat. asth.
9	L.	27 J.	Asth. bron.	8,0	22. IV. vor einigen Jahren Anfälle.
10	U.	42 J.	Asth. bron.	4,0	13. VIII. vor einigen Wochen Anfälle. Chvostek pos.
11	St.	23 J.	Asth. bron.	8,0	28. I. letzter Anfall am 24. I.; jetzt beschwerdefrei, Chvostek pos.
12	R.	49 J.	Allerg. Diath.	5,0	Im 20. Lebensjahr Urticaria, Heuschnupf. 20. bis 40. Lebensjahr (Chem. Fabrik H.) Asth. bron. Seit 40. Lebensjahr (Chem. Fabr. K.) Heuschnupfen.
13	H.	27 J.	Heuschnupfen	8,5	11. VI. in jedem Frühling der letzten Jahre.
14	K.	30 J.	Urticaria	7,9	8. III.
15	H.	34 J.	Urticaria	5,5	8. IV. nach Optarson.
16	G.	31 J.	Urticaria	3,5	5. IV. vor 6 Tagen nach Atophan.
				5,0	15. V.
17	K.	17 J.	prämenstr. Urt.	5,0	6. III. im Stadium der Effloreszenz.
				4,0	9. III. Menses.
				5,5	16. III post menses.
18	Sz.	22 J.	prämenstr. Gesichtsödem	4,5	26. II.
19	E.	18 J.	prämenstr. Fußödem	10,0	22. XII.
20*)	M.	18 J.	Serumkrankheit	6,0	17. II. 12 Tage nach Seruminjektion Chvostek pos.
21*)	R.	17 J.	Serumkrankheit	4,5	13. III. 8 Tage nach Seruminjektion Chvostek pos.

*) Bereits veröffentlicht l. c.

2. Die bisherigen Methoden zur Umschreibung nervöser Körperanlagen, die pharmakodynamen Prüfungsmethoden und die neuerdings besonders von *Kylin* empfohlene Bestimmung des $\frac{K}{Ca}$-Quotienten im Serum, werden dieser Aufgabe nicht gerecht.

3. Die Kenntnis der analogen Wirkung gewisser Gifte (Nicotin, Cholin) und Elektrolyte (Kalium, Calcium) an der quergestreiften Muskelfaser, sowie an der glatten Faser und den contractilen Organen führt zu einer Arbeitshypothese, welche die indirekte galvanische Muskelerregbarkeitsprüfung als Gradmesser der allgemeinen vegetativen Erregbarkeit brauchbar erscheinen läßt.

4. Zur speziellen Methodik wird die Bestimmung des Kathodenschließungstetanus empfohlen.

5. Die Bedingtheit der neuromuskulären Erregbarkeit, ihre Beeinflussung durch den Elektrolythaushalt, durch gewisse Inkretstoffe (Steigerung durch Thymoglandol, Pituglandol, Insulin), durch Pharmaka (Cholin), durch anaphylaktische Sensibilisierung (Serumkrankheit), durch psychische Einwirkung aus der affektiven Sphäre wird im einzelnen zu ergründen versucht.

6. Der Grad der neuromuskulären Erregbarkeit wurde bei Gesunden und „Organneurosen" vergleichend variationsstatistisch untersucht. Ein Unterschied der Geschlechter zeigt sich nicht. Geringe Schwankungen der Durchschnittswerte weisen auch die Gesunden je nach Altersstufe, Beruf (handarbeitende oder kopfarbeitende Berufe) und Jahreszeit auf. Diese Schwankungen halten sich aber in den engen Grenzen von ca. 8,0—9,0 Mill. Amp.

7. Der Durchschnitt der Gesunden findet sich bei 9,0 Mill. Amp., der Organneurosen bei 5,5 Mill. Amp. Die Schwankungsbreite der Erregbarkeit bei beiden Gruppen wird durch Häufungskurven demonstriert. Denselben ist zu entnehmen, daß ein K.S.Tet. von 7,0—9,0 Mill. Amp. in 50% solche Personen betraf, welche auch aus klinischen Gründen als neurotisch bezeichnet wurden, von 5,0—7,0 in ca. 66%, von 3,0 bis 5,0 in ca. 95%.

8. Kasuistische Untersuchungen zeigen das Vorkommen einer Erregbarkeitssteigerung bei der konstitutionellen Nervosität, insbesondere bei asthenischen Psychopathen; hiervon unterschieden sich die vorübergehenden psychogenen, „hysterischen" Organstörungen, welche eine Erregbarkeitssteigerung vermissen lassen.

9. Beim Asthma bronch. konnte ein gesetzmäßiges Verhalten der elektrischen Erregbarkeit nicht nachgewiesen werden. Wahrscheinlich treten sekundäre Störungen auf (CO_2-Überladung der Gewebe), welche wir im einzelnen noch nicht übersehen können. Erregbarkeitssteigerung fand sich bei einzelnen Fällen von Urticaria, prämenstruellem Ödem und Serumkrankheit.

Literatur.

[1]) *Achelis* u. *Gildemeister*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**, 586. 1915. — [2]) *Aschaffenburg*, Festschrift d. Akad. f. prakt. Med. in Köln. Bonn 1915, S. 44. — [3]) *Barath*, Zeitschr. f. d. exp. Med. **45**, 595, 1925. — [4]) *Bauer, J.*, Konst. Disposition zu inn. Krankheiten. Berlin 1921. — [5]) *Beard, G. M.*, Die Nervenschwäche (Neurasthenie), übersetzt von *Neisser*. Leipzig 1883. — [6]) *Beckmann, K.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 42. — [7]) *Behrendt* u. *Freudenberg*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 866 u. 919. — [8]) *Behrendt* u. *Hopmann*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 2233. — [9]) *Behrendt* u. *Hopmann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **46**, 564. 1925. — [10]) *Behrendt* u. *Kahn*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **311**, 438. 1923. — [11]) *Bergmann, G. v.*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie., Ref. u. Erg. **7**, 429. 1913 u. Berlin. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 524. — [12]) *Billigheimer*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 256. — [13]) *Billigheimer*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 411. 1924. — [14]) *Blumenfeldt, E.*, Biochem. Zeitschr. **156**, 236. 1925. — [15]) *Borchardt, L.*, Klinische Konstitutionslehre. Berlin 1924. — [16]) *Borutteau, H.* in Borutteau u. Mann, Handbuch d. ges. med. Anwendung d. Elektrizität I, 1. Teil. 1911. — [17]) *Bumke, O.*, Lehrbuch der Geisteskrankheiten. München 1924. — [18]) *Briggs, P.*, Journ. of biol. chem. **53**, 14. 1922. — [19]) *Brill* u. *Thiel*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **106**, 327. 1925. — [20]) *Chiari* u. *Gamper*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **172**, 265. 1922. — [21]) *Cramer*, Die Nervosität. Jena 1906. — [22]) *Csépai*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 648. 1924. — [23]) *Curschmann, H.*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 2483. — [24]) *Dresel, K.*, in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therapie Bd. X, S. 3. 1924. — [25]) *Dresel, K.*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1066. — [26]) *Dresel, K.* u. *M. Jakobovits*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 721. — [27]) *Dreyfus, G.*, Die nervöse Dyspepsie. Jena 1908. — [28]) *Essinger* u. *P. György*, Biochem. Zeitschr. **149**, 339. 1924. — [29]) *Eppinger* u. *Hess*, Die Vagotonie, Sammlung klin. Abhandl. Hrsg. v. *C. v. Noorden*, 1910. — [30]) *Ewald*, Klinik der Verdauungskrankheiten. Berlin 1890 bis 1902. — [31]) *Frank, E.* u. *Nothmann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, 129. 1921. — [32]) *Friedberg*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**, 173. 1921. — [33]) *Freise* u. *Schimmelpfeng*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **30**, 450. 1925. — [34]) *Freudenberg* u. *György*, Jahrb. f. Kinderheilk. **96**. 1921. — [35]) *Freudenberg*, Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 36. Kongr. 1924. — [36]) *Glaser, F.*, Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 373. — [37]) *Gollwitzer-Meier, Kl.*, Biochem. Zeitschr. **151**, 54. 1924. — [38]) *Tetens Hald*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 227. 1905. — [39]) *Handovsky, H.*, u. *C. C. Fong*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1123. — [40]) *Hansen, K.*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 36. Kongr. 1924. — [41]) *Hauptmann, A.*, in H. Curschmann, Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 2. Aufl. 1925. — [42]) *Heinelt, H.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45**, 616. 1925. — [43]) *Hering, H. E.*, Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 544. 1915. — [44]) *Hopmann, R.*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1810. — [45]) *Hopmann, R.*, Vortrag Med. wiss. Ges. Köln 5. II. 1926, und Klin. Wochenschr. 1926. 1552 — [46]) *Hornig, H.*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 21. 1924. — [47]) *Jansen, W. H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **144**, 14. 1924. — [48]) *Jansen, W. H.*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 715. — [49]) *Jaspers, K.*, Psychopathologie. Berlin 1920. — [50]) *Kolm* u. *Pick*, Arch. f. d. ges. Phys. **184**, 79. 1920. — [51]) *Krafft-Ebing*, Nervosität und neurasthenische Zustände in H. Nothnagels Handbuch d. Spez. Pathol. u. Therapie — [52]) *Kramer, Benjamin* u. *Tisdall*, Journ. of biol. chem. **46**, 339. 1921 u. **53**, 241. 1922. — [53]) *Kraus, F.* u. *S. G. Zondek*, Klin. Wochenschr. 1926, S. 996 u. 1773. — [54]) *Kylin, E.*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 260 u. 969. — [55]) *Kylin, E.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **149**, 354. 1925. — [56]) *Kylin, E.*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**, 23. 1926. — [57]) *Langley*, Das autonome Nervensystem, übersetzt von *E. Schilf*. Berlin 1922. — [58]) *Leicher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **141**, 85. 1923. — [59]) *Leube*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **23**. 1879. — [60]) *Loewi, O.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **70**,

343. 1912. — [61]) *Moro*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 45. — [62]) *Nothmann*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 312. 1921. — [63]) *Nothmann* u. *Wagner*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **101**, 17 u. 28. 1924. — [64]) *Neuschlosz* in Handb. d. normalen u. pathol. Phys. VIII. 1, 1. Teil, S. 260. 1925. — [65]) *Peritz*, Zeitschr. f. klin. Med. **77**. 190. 1913. — [66]) *Pletnew, D.*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**, 211. 1926. — [67]) *Quaranta*, s. Ref. Kongr. Zentralbl. f. inn. Med. **35**, 473. 1924. — [68]) *Rothberger* u. *Winterberg*, Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 523. 1911. — [69]) *Riesser, O.*, in Handb. d. norm. u. pathol. Phys. VIII, I., 1. Teil, S. 192. 1925. — [70]) *Schneider, K.*, in Aschaffenburgs Handb. d. Psychiatrie 7. Abt., 1. Teil, 1923. — [71]) *Seitz*, Münch. med. Woch. 1913, Nr. 16. — [72]) *Straub, H.*, *Kl. Meier*, *E. Schlagintweit*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, 229. 1923. — [73]) *Strümpell, A.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **73**, 672. 1902. — [74]) *Schwarz, O.*, Psychogenese u. Psychotherapie körperlicher Symptome. Wien 1925. — [75]) *Tolstoi*, zit. bei *Essinger* u. *György*. — [76]) *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 79. 1912. — [77]) *Uhlenbruck*, Zeitschr. f. Biol. **80**, 35. 1924. — [78]) *Vollmer, H.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **99**, 133. — [79]) *Vollmer, H.*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1599. — [80]) *Waltner*, Klin. Wochenschr. 1925, S. 168. — [81]) *de Waard*, Biochem. Zeitschr. **97**, 176 u. 186. 1919. — [82]) *Weiss, St.* u. *Benkovics*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **46**, 784. 1925. — [83]) *Zanietowski*, in Handb. d. ges. med. Anwendung der Elektrizität, herausg. von *H. Borutteau* u. *Mann*, 1911. — [84]) *Zondek, S. G.*, Biochem. Zeitschr. **132**, 362. 1922.

(Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Basel. — Prof. *R. Staehelin.*)

Über eine Methode zur Messung der Lungenelastizität am lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem.

Von

K. v. Neergaard und K. Wirz.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juni 1926.)

Für die pathologische Physiologie des Emphysems war von jeher von besonderem Interesse die Frage nach dem Verhalten der Elastizität der Lunge, und das Hauptcharakteristikum der Emphysemlunge ist ja für den pathologischen Anatomen das mangelhafte Kollabieren derselben nach Eröffnung der Brusthöhle, das auf Veränderungen der elastischen Eigenschaften des Lungenparenchyms zurückgeführt worden ist.

Histologische Untersuchungen von Emphysemlungen ergaben teils keine Veränderungen des elastischen Gewebes[1]), während von *Eppinger*[2]) und anderen[3]) solche nachgewiesen wurden. Für die beim Emphysem besonders wichtigen Veränderungen der Funktion der Lunge (Gasaustausch), deren quantitatives Verhalten vor allem von Interesse ist, können uns morphologische Untersuchungen keine befriedigende Antwort geben, denn die Elastizität des Gewebes kann weitgehend verändert sein ohne sich morphologisch bemerkbar zu machen[4]).

Schon mehr eignet sich für eine funktionelle Untersuchung die Messung der Retraktionskraft der Lunge, wie sie schon mehrfach an Leichen, aber auch am lebenden Organismus, vor allem bei Tieren, ausgeführt worden ist[5]). Die Messung der Retraktionskraft an der Leiche wurde meist indirekt vorgenommen durch Ver-

[1]) *Kläsi*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **104**, 353. — *Sudsuki*, Virchows Arch. f. pathol Anat. u. Physiol. **157**.

[2]) *Eppinger*, Prager Vierteljahrsschrift 132; Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **8**, 285. 1902.

[3]) *Orsós*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**, 95. 1907.

[4]) *Schade*, Physikal. Chemie in d. inneren Med. Steinkopff 1923.

[5]) *Donders*, Zeitschr. f. rationelle Med. **3**. 1853; *Carson*, Philosoph. Transact **42**. 1820; *Perl*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **6**. 1869; *Cloetta*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **152**, 339. 1913; *v. d. Brugh*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 591. 1900; *Rosenthal* u. *Hermann*, Handbuch d. Physiol. IV, 2, S. 205; *Muralt*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1911, und Der künstliche Pneumothorax. Springer 1922; *Bönniger*, Kongr. f. inn. Med. **25**. 1908; weitere Literatur bei *Staehelin*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **14**, 516. 1915.

bindung der Trachea mit einem Manometer vor Eröffnung des Thorax oder durch Bestimmung des Pleuradruckes. Der Wert dieser Messungen wird durch die rasch nach dem Tode einsetzende Veränderung der Elastizitätsverhältnisse beeinträchtigt. Ferner sind die gemessenen Werte von der verschiedenen Dehnungslage der Lungen abhängig und infolgedessen nicht einfach miteinander vergleichbar. Da also die Retraktionskraft eine Funktion der Dehnungslage ist, stellt der gemessene Wert die Resultante zweier voneinander auf diese Weise nicht zu trennender Größen dar. Es müssen daher die Beziehungen zwischen Retraktionskraft und Dehnungslage bzw. Volumen der Lunge festgestellt werden, wie dies *Cloetta*[1]) an lebenden Tieren (Kaninchen, Katzen, Affen usw.) getan hat.

Die Messung des Pleuradruckes am lebenden Organismus vermeidet zwar die postmortalen Veränderungen der Retraktionskraft, bringt aber neue Faktoren in das Messungsresultat hinein. Die übliche Messung mit Wassermanometern ist durch Schleuderung meist stark gefälscht. Auch wenn man durch richtige Wahl der Weite des Manometerrohres (Innenweite 2—$2^1/_2$ mm) für aperiodische Dämpfung sorgt, sind die Werte durch die geringe Eigenschwingungsfrequenz entstellt. Die Beziehung der in- und exspiratorischen Ausschläge zur Dehnungslage ist unbekannt. Sodann ist der dynamische Pleuradruck, besonders gegen das Ende des Exspiriums, aber auch im Inspirium, nicht nur von der Retraktionskraft abhängig, sondern überlagert von den Strömungswiderständen der Luft in den Atemwegen:

$$p_{\text{pl}} = p_{\text{el}} \pm p_{\text{alv.}}$$

p_{el} = dynamischer Pleuradruck
p_{el} = Retraktionskraft der Lunge,
$p_{\text{alv.}}$ = Alveolardruck, Vorzeichen + oder — je nach Phase.

Die Messung des Druckintegrals im Pleuraspalt mit Hilfe eines überaperiodisch gedämpften Manometers[2]) ist wegen der entgegengesetzten Wirkung des Alveolardruckes im In- und Exspirium durch den Strömungswiderstand weniger gefälscht, jedoch noch nicht frei von ihm, da der Strömungswiderstand im In- und Exspirium verschieden ist.

Die Beziehung zur Dehnungslage fehlt auch hier, und ein Maß für die Elastizität ist nicht gegeben. Die Bestimmung der Elastizität der Lunge muß vielmehr den physikalischen Gesetzmäßigkeiten Rechnung tragen. Da der Ausgleich der elastischen Kräfte der Lunge, wie *Rohrer* gezeigt hat, mit Ausnahme kleiner Bezirke ein allseitiger ist, handelt es sich um die Bestimmung einer Volumelastizität, für welche die Beziehung gilt:

$$M = \frac{p}{\varphi/v}$$

(M = Volumelastizitäts-Modul; p = Druckdifferenz in Zentimeter; φ/v = das Verhältnis der Volumänderung zum Gesamtvolumen.)

Die Bestimmung des Ausgangsvolumens der Lunge könnte vorgenommen werden nach der *Bohr*schen[3]), auch von *Siebeck* u. a.[4]) benutz-

[1]) *Cloetta*, l. c.

[2]) *Bertier*, Rev. de la tubercul. **2**, Nr. 6, S. 431. 1921. — *Kuss*, daselbst **2**, Nr. 3, S. 163. 1921. — *Delmas-Marsalet*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **86**, Nr. 10, S. 546. 1922. — *Leuret*, ebenda **86**, 791. — *Dumarest*, ebenda **28**. 496.

[3]) *Bohr*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**, 385. 1907.

[4]) *Siebeck*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**, 219. 1909; **100**, 204. 1910; **102**, 390. 1911; **107**, 252. 19. — *Morawitz* u. *Siebeck*, ebenda **97**, 201. 1909.

ten Methode der Residualluftbestimmung mittels Einatmung von Wasserstoff oder nach der röntgenologischen Ausmessung nach *Rohrer*[1]). Wenn übrigens nicht extreme Abweichungen vom normalen Lungenvolumen vorliegen, ist der Fehler, der entsteht, wenn man das Lungenvolumen bei Erwachsenen für klinische Zwecke als konstant annimmt, meist zu vernachlässigen, da die Abweichungen in der Retraktionskraft, wie wir sehen werden, wesentlich größeren Schwankungen unterliegen. Wenn auch die Berücksichtigung des Ausgangsvolumens die Genauigkeit zweifellos erhöht, so ist die Elastizität im wesentlichen doch definiert durch das Verhältnis von Volumänderung zu Änderung des statischen Pleuradruckes. *Rohrer* hat diesen Beziehungen für unseren Fall die Form gegeben:

$$p_{\mathrm{el}} = p_{\mathrm{el\,o}} \pm k_{\mathrm{el}} \cdot Q$$

(p_{el} = Endwert der Lungenspannung, $p_{\mathrm{el\,o}}$ = Spannungswert in der Ausgangslage, Q = Dehnungsänderung in Litern, k_{el} = Proportionalitätsfaktor.)

Die Beziehung zwischen Volumänderung und Spannungsänderung wäre also berücksichtigt bei der Messung des statischen Pleuradruckes bei verschiedener Gasfüllung der Pleurahöhle (Pneumothorax). Außer den Fehlern, die durch die Atemschwankungen in die Messung hineinkommen und sich am ehesten durch Messungen des Druckintegrales ausschalten ließen, spielt noch ein reflektorischer Vorgang eine Rolle: Es ist bekannt, daß bei Pleuraexsudaten, aber auch beim Pneumothorax, eine inspiratorische Erweiterung[2]) der Mittellage eintritt. Infolge dieser Erweiterung ist die bei der Pneumothoraxfüllung eingeführte Gasmenge kein zuverlässiges Maß für die Volumänderung der Lunge. Es gibt Fälle, bei denen sogar die Erweiterung des Thorax größer zu sein scheint wie die Volumreduktion der Lunge. Ferner ist die Anlegung eines Pneumothorax gerade in den Fällen, in denen die Elastizität der Lunge interessiert, vom Emphysem abgesehen [*Ganter*[3])] meist nicht indiziert.

Es wäre ferner denkbar, Elastizitätsbestimmungen der Lunge vorzunehmen durch Messung des Pleuradruckes bei verschiedener Inspirationsstellung des Thorax, indem die Versuchsperson während der Registrierung die Atmung für einen Augenblick anhält. Gleichzeitig müßte mittels eines Spirometers die Differenz in der Dehnungslage der Lunge ermittelt werden.

Wir haben einen solchen Versuch vorgenommen, erhielten aber unbrauchbare Werte, da der Pat. während des Atemstillstandes unwillkürlich die Glottis verschloß und die in der Lunge eingeschlossene Luft komprimierte. Die Folge war, daß der Pleuradruck trotz erheblicher Inspirationslage des Thorax auf +0,5 cm Wasser anstieg.

---

[1]) *Rohrer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 419, 421 u. 445. 1916 und Münch. med. Wochenschr. **63**, 1219. 1916.

[2]) *Gerhardt*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Suppl.-Band 1908, S. 228.

[3]) *Ganter*, Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 230.

Auch die Versuchsanordnung von *Rohrer*[1]) zur Messung der Summe der passiven Atemkräfte bei wechselnder Dehnungslage der Lunge hat mit ähnlichen Schwierigkeiten zu kämpfen und erfordert eine besondere Einübung der Versuchsperson. Die so gemessene Summe der passiven Atemkräfte gibt uns zudem keinen Aufschluß über die Elastizität der Lunge, die nur ein nicht für sich auf diese Art bestimmbarer Teilfaktor ist. *Rohrer*[2]) fand auf diese Art bei Emphysematikern für die Summe der elastischen Spannkräfte mit 7,1 cm nur halb so große Werte wie bei Normalen (13,6 cm). Auch *Jaquet* u. *Bernoulli*[3]) haben bei älteren Personen eine verminderte Elastizität des Thorax festgestellt, indem eine viel größere Druckänderung auf der Außenfläche des Thorax nötig war, um die Luftfüllung der Lungen zu ändern.

Methodik.

Es war demnach notwendig, nach einer Methode zu suchen, welche möglichst einwandfrei die Messung der Lungenelastizität am Lebenden unter normalen und pathologischen Verhältnissen erlaubte. Dabei ist die Elastizität in dem mittleren Dehnungsbereich der Lunge zu messen, der bei der Atmung auch tatsächlich zur Geltung kommt, während die Elastizitätsverhältnisse in extremen Dehnungslagen klinisch weniger interessieren.

Unsere Methode basiert auf der Feststellung *Cloettas*[4]), daß im mittleren Dehnungsbereich der Lunge die Elastizität eine lineare Funktion der Dehnungslage ist.

An Hand der Pleuradruck- und Atemvolumkurve ist es möglich — unter Voraussetzung der Übertragbarkeit der *Cloetta*schen Feststellungen auf die Menschenlunge — die sog. *statische* Pleuradruckkurve zu konstruieren, von der Überlegung ausgehend, daß im Moment des inspiratorischen und exspiratorischen Phasenwechsels der Alveolardruck auf 0 resp. Atmosphärendruck absinkt, und die dynamische Komponente des Pleuradruckes (p_{alv}) demgemäß wegfällt. Im Momente des Phasenwechsels haben wir also statische Druckwerte vor uns, die wir zur relativen Dehnungslage der Lunge während dieses Zeitpunktes in Beziehung bringen können.

Die Aufgabe besteht also darin:

1. Möglichst einwandfrei die Druckschwankungen im Pleuraraum zu registrieren, vor allem mit genauer Festlegung der Phasenwechselpunkte.

2. Registrierung der Volumschwankungen der Lunge.

3. Konstruktion der statischen Pleuradruckkurve aus der dynamischen.

1. *Registrierung des Pleuradruckes.* Wassermanometer kamen aus verschiedenen Gründen nicht in Betracht. So wurden zunächst Ver-

[1]) *Rohrer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 425. 1916.
[2]) *Rohrer*, Münch. med. Wochenschr. **63**, 1219. 1916.
[3]) A. e. Pathol. u. Pharmakol. **66**, 313. 1911.
[4]) *Cloetta*, l. c.

suche gemacht, mit einer Mareyschen Kapsel (Polygraph) den Druck zu registrieren. Auf diesem Wege war es aber unmöglich, die Phasenwechselpunkte mit der nötigen Genauigkeit festzulegen. Es mußte daher zur optischen Registrierung mit einer Frankschen Kapsel übergegangen werden. Die Apparatur ist bekannt. Der Durchmesser der Kapsel betrug 15 mm, die Eigenschwingungsfrequenz 80 Doppelschwingungen pro Sekunde. — Wichtiger war die Frage nach der Art der Druckübertragung vom Pleuraspalt zur Kapsel. In Frage kam eine Übertragung durch Luft oder mit wassergefülltem System. Es wurde die Übertragung durch Luft gewählt. Da frühere Untersuchungen des einen von uns über die Methodik der optischen Herztonregistrierung gezeigt hatten, wie empfindlich auch die Luftübertragung auf zu geringe Weite der Übertragungsleitungen reagiert, kamen die gewöhnlichen Pneumothoraxnadeln nicht in Frage. Es wurde vielmehr ein besonders hierfür angefertigter kleiner Troikart benützt von 8 cm Länge mit seitlichem Schlauchansatz und Verschluß der Mandrinöffnung durch Hahn. Das Lumen betrug unter Vermeidung von Kaliberschwankungen 3 mm und war das gleiche wie bei der ca. 80 cm langen, dickwandigen Schlauchleitung. Das in den Pleuraraum ragende Ende der Troikarthülse war halbkugelförmig stark abgerundet, um durch Reiben reflektorische Veränderungen der Atmung, die zu einer Diskrepanz zwischen (nur einseitig registrierten) Pleuradruckschwankungen und Lungenvolumschwankungen führen könnten, möglichst zu vermeiden (Abb. 1). Der Mandrin war nur halb so dick wie die Hülse und diente, das runde Rohrende durchbohrend, nur zur Erleichterung der Punktion. Nahe dem distalen Ende des Troikarts sind 2 ovale, 3 : 5 mm große seitliche Fenster angebracht, weil die Möglichkeit einer Verlegung der Endöffnung durch die Pleura visceralis zwar weniger im Inspirium, wohl aber im Exspirium vorhanden ist. Die weiten seitlichen Fenster sicherten so eine freie Kommunikation mit dem Pleuraraum, auch wenn die Hülse nur wenig in denselben hineinragte. Ein zu weites Vorragen der Kanüle über die Parietalpleura hinaus mußte aber vermieden werden, damit nicht durch stärkere Einstülpung der Lunge lokale Spannungsänderungen sich geltend machen könnten, denen bei dem allseitigen Druckausgleich in der Lunge zwar meistens zu große Bedeutung beigemessen wird. Während im Inspirium Luft aus Kapsel und Schlauch angesaugt werden kann, mußten Zweifel bestehen, ob die registrierten Werte im Exspirium, besonders wenn dieselben vorübergehend positiv werden, nicht durch Luftmangel und Verlegung der Kanülenöffnung durch die Pleura gefälscht, und zwar zu niedrig ausfallen würden. Es wurde daher jeweilen nach der ersten Registrierung eine kleine Gas-

Abb. 1.

menge [zur Verminderung der Emboliegefahr wurde nach *Grass*[1]) Kohlensäure benutzt], etwa 20 ccm, eingeführt, wodurch aber die Werte nicht verändert wurden. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß der größte Teil des Gases, entsprechend dem spezifischen Gewicht nach oben steigen wird. Immerhin wird die Möglichkeit eines Mangels an Gas an der Punktionsstelle während der Exspiration so eher verhindert.

Gegen die Luftübertragung können noch andere Einwände erhoben werden. Es ist möglich, daß Pleuraflüssigkeit vom Pleuraspalt in den Troikart gelangt, und durch die Oberflächenspannung die Registrierung gestört wird. Bei der Weite des gewählten Troikarts dürfte dieser Fehler kaum in Frage kommen, und die Gleichmäßigkeit der Kurven spricht dafür, daß ein Eindringen von Wasser in den Troikart nicht stattfindet. Die Oberflächenspannung kann aber auch noch auf anderem Wege sich bemerkbar machen. Da sich in dem winzigen Pneumothorax die beiden Pleurablätter an der Peripherie spitzwinklig aneinander legen, müssen sich auch hier Capillarkräfte geltend machen. Zur Kontrolle wurde daher eine Parallel-Registrierung mit gleichem, aber wassergefülltem System in einem Tierversuch (12 kg schwerer Hund) vorgenommen. Capillarkräfte sind so sicher ausgeschaltet, und das inkompressible Medium erheischt nur geringe Verschiebungen während der Registrierung. Irgendwie in Betracht kommende Differenzen zwischen den beiden Registrierarten zeigten sich aber nicht. Erst bei einem Pneumothorax von etwa 100 ccm scheinen sich, wie wir später sehen werden, Einflüsse dieser Art geltend zu machen. Daß die Adhäsion der Pleurablätter nicht als Fehlerquelle bei der pneumatischen Registrierung in Frage kommt, wird an anderer Stelle gezeigt werden[2]). Dagegen ist das Arbeiten mit flüssiger Übertragung durch Schleuderungen, besonders aber durch Inkonstanz des relativen Nullpunktes viel unangenehmer; denn kleine Änderungen in der Haltung des Patienten können schon beträchtliche Verschiebungen der Null-Lage durch den hydrostatischen Druck bewirken. So wurde die Übertragung durch Luft beibehalten.

Die Einführung des Troikarts erfolgte erst nach sorgfältiger, bis auf die Pleura parietalis reichender Novocainanästhesie, um reflektorische Veränderungen der Atmung möglichst zu vermeiden. Als Einstichstelle wurden die seitlichen Thoraxpartien, und zwar der 8. Intercostalraum gewählt. Zwar werden häufig Angaben über Druckunterschiede an verschiedenen Stellen des Pleuraraumes gemacht. Doch dürfte ihnen nach den Untersuchungen von *Rohrer* und *Wirz*[3]) keine große Bedeutung zukommen.

2. *Zur Ermittlung der Atemvolumschwankungen* benutzten wir nicht einen der gewöhnlichen Volumregistrierapparate, die der Atmung immer einen gewissen Widerstand entgegensetzen und somit auch den Pleuradruck beeinflussen, sodann auch die Phasenwechselpunkte oft nicht mit genügender Schärfe erkennen lassen: sondern wir wählten den kürzlich von *Fleisch*[4]) angegebenen Pneumotachographen, der zwar die

[1]) *Grass*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **47**, 160. 1921.
[2]) *Neergaard*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul., 1926.
[3]) *Wirz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**. 1923.
[4]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **213**. 1925.

Atemvolumkurve nur auf indirektem Wege ermitteln läßt, unseren sonstigen Anforderungen aber am besten zu genügen versprach. Die Versuchsperson atmet fast völlig unbehindert und mit relativ geringer Vergrößerung des schädlichen Raumes durch ein kurzes weites Rohr, welches durch Einlage von vielen engen Aluminium- bzw. Silberröhrchen Wirbelbildung verhindert und den für unsere Zwecke besonders wichtigen, möglichst raschen Druckausgleich zwischen Alveolar- und Außenluft während der Phasenwechselpunkte am besten garantiert. Um zu verhindern, daß aus der Exspirationsluft sich Wasserdampf in den engen Röhrchen niederschlage und die Strömungswiderstände erhöhe, war unter dem Pneumotachographen eine Glühbirne angebracht, welche denselben auf Körpertemperatur erwärmte. Vom Tachographen zweigen in variablem Abstand (zur Veränderung der Empfindlichkeit) 2 enge Schlauchleitungen zu einem optischen Differentialmanometer ab, das bei großer Empfindlichkeit, hoher Eigenschwingungsfrequenz (ca. 40 Doppelschwingungen pro Sekunde) und annähernd aperiodischer Dämpfung eine sehr exakte Registrierung der Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft gestattet. Betreffs der Apparatkonstanten sei auf die Arbeit von *Fleisch*[1]) verwiesen. Auf der Membran des Differentialmanometers befindet sich ein kleiner Spiegel, dessen Bewegungen gleichzeitig mit denen der Pleuradruckkapsel von derselben Lampe aus auf einem Photokymographion (Firma Jaquet) registriert wurden. Die Verbindung der Atemwege mit dem Pneumotachograph erfolgte nicht durch ein Mundstück, sondern zur Ermöglichung auch der freien Nasenatmung mit einer kleinen Gesichtsmaske, die innen so ausgefüllt ist, daß sie ohne Vermehrung des schädlichen Raumes sich der Gesichtsform möglichst anpaßt. Die Maske muß absolut dicht schließen, was durch einen kleinen Luftring bewirkt wird. Durch 4 Gummibänder wird sie, ähnlich wie die Maske des Pulmotors, mit Hilfe eines gepolsterten, am Hinterkopf anliegenden Ringes an das Gesicht angepreßt. Da echte Atempausen nicht bestehen[2]), und die Tachogrammkurve beim Phasenwechsel meist steil durch die Null-Linie geht, läßt sich der Phasenwechselpunkt viel genauer wie bisher bestimmen.

Die Eichung der Apparate erfolgte jeweilen nach dem Versuch, und zwar die des Pneumotachographen mittels eines 6 l fassenden Spirometers, mit dem die Luft unter konstantem Druck und in abgemessener Zeit durch den Apparat gesaugt oder geblasen wurde. Zur Eichung der Pleuradruckkapsel wurde ein Wassermanometer verwendet.

Es zeigte sich, daß in dem für die Druckschwankungen im Pleuraraum in Betracht kommenden Bereich die Ausschläge der Manometerkapsel proportional waren. Eine Verzerrung der Pleuradruckkurve be-

[1]) Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **713**. 1925.

[2]) *Bretschger*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **210**, 134. 1925.

steht infolgedessen nicht. Bei der Pneumotachogrammkurve ist eine solche zwar vorhanden, aber so unbedeutend, daß sie vernachlässigt werden kann.

3. *Die Konstruktion der statischen Pleuradruckkurve* erfolgt in der Weise, daß zunächst an Hand des Pneumotachogrammes auf der Pleuradruckkurve die Phasenwechselpunkte festgelegt werden. Sie stellen die Fuß- resp. die Gipfelpunkte der statischen Pleuradruckkurve dar und geben die statischen Druckwerte an für die extremen Dehnungslagen der Lunge, die diese während der Atmung einnimmt. Die Verbindungslinie zweier entgegengesetzter Phasenwechselpunkte entspricht der statischen Pleuradruckkurve, wenn die Strömungsgeschwindigkeit und dementsprechend auch die Änderung der Dehnungslage der Lungen während der ganzen Atemphase gleich groß ist. Da das nicht der Fall ist, müßte die statische Pleuradruckkurve auf Grund der Atemvolumkurve korrigiert werden, wenn besonderes Interesse dafür bestände. Für den vorliegenden Zweck ist ihre Kenntnis ohne Bedeutung.

Die Druckdifferenz zwischen der statischen und dynamischen Pleuradruckkurve ist bedingt durch die Atemwiderstände. Diese Differenz kann unter Umständen recht groß werden und bewirkt, daß die größten positiven und negativen Pleuradruckwerte zeitlich keineswegs mit den Phasenwechselpunkten zusammenfallen. Die letzteren sind in der dynamischen Kurve gar nicht zu erkennen. Das zeigt, wie unzulässig es ist, aus den dynamischen Pleuradruckschwankungen auf die Lungenelastizität zu schließen. Dagegen gibt uns die Differenz der Pleuradruckwerte zwischen zwei zugehörigen Phasenwechselpunkten das Maß für die Elastizität der Lunge bezogen auf das zugehörige Atemvolumen.

Das Atemvolumen wird ermittelt aus der Tachogrammkurve durch Ausmessung des Flächenwertes der Kurve für jede Atemphase mit dem Planimeter

$$\text{Vol.} = \frac{Fl \cdot V}{\text{mm/sek.}}$$

(Vol = Volumen der einzelnen Atemphasen in Kubikzentimeter. Fl = Flächeninhalt der Atemphase im Pneumotachogramm in Quadratmillimeter. V = Eichungswert des Pneumotachographen, d. h. ccm/Volumgeschwindigkeit pro Sekunde für 1 mm Ausschlag. mm/sec. = Strecke, die das Registrierpapier in 1 Sekunde zurückgelegt hat.)

Wegen der linearen Beziehungen zwischen statischem Pleuradruck und Dehnungslage kann die im Einzelfall gefundene Pleuradruckdifferenz auf eine Dehnungslagenänderung der Lunge von einem Liter bezogen werden, wodurch vergleichbare Werte entstehen.

Resultate.

Registrierungen der Pleuradruckschwankungen in Verbindung mit Pneumotachogrammkurven wurden bei 2 Patienten nach der oben angegebenen Methode vorgenommen.

Bei dem einen Patienten C. handelt es sich um einen 52jährigen Mann mit isolierter exsudativ pneumonischer Tuberkulose des rechten Oberlappens bei physikalisch und röntgenologisch freier übriger Lunge und sonst freier Pleura. Nur im Bereiche des Oberlappens bestanden röntgenologisch teilweise Verwachsungen.

Gleichzeitig, bzw. im Anschluß an die Registrierungen wurde bei dem Patienten ein therapeutischer Pneumothorax angelegt.

Die Pleurakanüle wurde im 8. Intercostalraum rechts in der hinteren Axillarlinie eingeführt. Die Registrierungen wurden bei sitzender Stellung des Patienten vorgenommen. Mit den Registrierungen wurde abgewartet, bis die Atmung nach der Punktion wieder ruhig und gleichmäßig geworden war. Es wurden Kurven aufgenommen vor dem Einfüllen von Gas in die Pleurahöhle und ferner nach der Einfüllung von 100, 300, 600, 900, 1100 ccm Gas (die ersten 100 ccm CO_2, nachher N.). Parallel wurden mit einer, während der photographischen Registrierung verschlossenen Zweigleitung die Druckwerte an einem aperiodischen Wassermanometer und an einem Integralmanometer gemessen.

Abb. 2. Pneumotachogramm = *P. T.* und Pleuradruck = *Pl. Dr.*; Null-Lage = O-*L.*; *Pl. stat.* = statischer Pleuradruck; *Ph.* = Phasenwechselpunkt.

Auf die Eigentümlichkeiten der Form sowie die quantitativen Verhältnisse der dynamischen Pleuradruckkurve wird in einer anderen Arbeit näher eingegangen. Hier soll nur die statische Pleuradruckkurve besprochen werden (Abb. 2).

Die Lage der statischen Pleuradruckkurve zur Null-Abszisse des Pleuradruckes wechselt mit der Dehnungslage der Lunge. Kreuzung der Null-Abszisse und Überschreiten derselben durch die statische Pleuradruckkurve bedeutet vollständige Entspannung der Lunge im Thoraxraum bzw. Kompression der Lunge bei positivem Pleuradruck.

Der statische Mitteldruck, d. h. das arithmetische Mittel von statischem Exspirations- und Inspirationsdruck oder, genauer, das Druckintegral ist bei gleicher Elastizität ein Maß für die Dehnungslage der Lunge, in welcher sich die respiratorischen Volumschwankungen vollziehen.

Die Größe der statischen Druckschwankungen geht parallel der Atemtiefe und hängt von der Größe der elastischen Retraktionskraft der Lunge ab. Auf gleiche Volumänderung im Verhältnis zum Ausgangsvolumen der Lunge bezogen ist die Änderung des statischen Pleuradruckes ein Maß für die Größe der Elastizität der betreffenden Lunge.

Voraussetzungen für diese Berechnungsart der elastischen Retraktionskraft der Lunge sind: Gleichheit der statischen Druckverhältnisse in beiden Pleuraspalträumen und lineare Beziehungen zwischen Dehnungsgröße und Retraktionskraft der Lungen. Erstere Voraussetzung ist notwendig, weil bloß die statische Pleuradruckänderung der *einen* Lunge registriert wird, und wir dieselbe zu den Volumschwankungen *beider* Lungen in Beziehung setzen. Über Druckdifferenzen zwischen beiden Seiten ist aber nichts bekannt, und wenn man an die gute Fortpflanzung des Pleuradruckes in den Oesophagus, also durch das Mediastinum, denkt, auch wenig wahrscheinlich. Die zweite Voraussetzung wird erfordert bei der Reduktion der statischen Druckänderung auf ein bestimmtes Atemvolumen, z. B. auf 1 l Volumdifferenz. Die auf diese Weise berechneten statischen Druckdifferenzen haben als Vergleichswerte für die Beurteilung der elastischen Retraktionskraft verschiedener Lungen nur dann Berechtigung, wenn die Lungen gleich groß sind, d. h. wenn der durch 1 l Volumänderung erzeugte Dehnungsgrad der Lungen der gleiche ist.

Aus einer Reihe von Atemzügen wurden Mittelwerte gebildet, einerseits für die Atemtiefe an Hand der Pneumotachogrammkurve, andererseits aus der statischen Pleuradruckkurve für die maximalen In- und Exspirationswerte, für den Mitteldruck sowie für die Größe der statischen Druckschwankungen.

Vor Einfüllung von Gas in die Pleurahöhle betrug der statische Exspirationsdruck im Mittel —2,5 cm H_2O, der Inspirationsdruck im Mittel —8,7 cm H_2O. Daraus ergab sich ein statischer Mitteldruck von —5,6 cm H_2O und eine Amplitude der statischen Druckschwankungen von 6,2 cm H_2O. Die Atemtiefe betrug 666 ccm.

Auf 1 l Volumänderung beider Lungen bezogen betrug die Spannungsänderung 9,3 cm H_2O (pro Liter Volumänderung für eine Lunge 18,6 cm H_2O).

Diese Zahlen stellen aber keine reinen Werte für die Elastizität einer normalen Lunge dar, weil, wie gesagt, ein großer Teil des rechten Oberlappens durch tuber-

kulöse Infiltrationen von der Atmung ausgeschaltet war und Verwachsungen im Bereich des Oberlappens zeigte. Der Wert von 9,3 cm H_2O ist also zweifellos für eine normale Lunge zu hoch. Unter der Annahme, daß im vorliegenden Fall nur $^5/_6$ funktionstüchtigen Lungengewebes vorhanden waren, würde sich der Wert für die Retraktionskraft einer gesunden Lunge auf 7,7 cm H_2O pro 1 l Dehnungsänderung reduzieren.

Rohrer gibt als Elastizitätskoeffizienten der Lungen 4,5 cm H_2O an für 1 l Volumänderung beider Lungen. Diese Berechnung basiert aber auf den Messungen von *Donders* an Leichen, wobei als statischer Pleuradruck ein Wert von —10 cm H_2O angesetzt worden ist.

Zur Untersuchung der Frage, wie sich die Lungenelastizität bei verschiedenem Dehnungszustand der Lungen verhält, registrierten wir die Pleuradruckschwankungen nebst der Tachogrammkurve bei stufenweise vermehrter Gasfüllung der rechten Pleurahöhle. In Tab. 1 sind alle gemessenen Werte zusammengestellt. Für die Beurteilung der Größe des Pneumothorax ist die eingefüllte Gasmenge in Spalte 2 auf 37° und die dazugehörige Wasserdampfspannung umgerechnet.

Tabelle 1.

Eingef. Gasmenge ccm	Größe des Pneumoth. ccm	Atemtiefe ccm	Stat. Druck exsp. cm H_2O	Stat. Druck insp. cm H_2O	Stat. Mittel-Druck cm H_2O	Größe d. stat. Druckschwankung cm H_2O
0	0	666	— 2,5	— 8,7	— 5,6	6,2
100	110	676	— 0,5	— 4,8	— 2,7	4,3
300	330	658	— 1,4	— 5,4	— 3,4	4,0
600	660	607	— 0,5	— 3,5	— 2,0	3,0
900	990	553	+ 0,8	— 1,6	— 0,4	2,4
1 100	1 210	563	+ 1,6	— 0,8	+ 0,4	2,4

Unter dem Einfluß des Pneumothorax sank in unserem Fall die Atemtiefe um fast $^1/_6$ des Anfangswertes.

Bei einem Pneumothorax von 1100 ccm erreicht der statische Mitteldruck den Wert 0, d. h. die Lunge ist bei dieser Füllung entspannt. Abb. 3 zeigt, wie die Pleuradruckkurve nach oben gerückt ist und vorwiegend positive Werte angenommen hat. Die Beziehungen zwischen Lungendehnung und statischen Druckwerten ist in Abb. 4 graphisch dargestellt.

Mit zunehmender Entspannung der Lunge steigen sowohl die statischen Pleuradruckwerte im Exspirium als im Inspirium und damit der statische Mitteldruck gegen die Nullabszisse an. Mit Ausnahme der Werte bei 110 ccm-Füllung ist der Anstieg ein außerordentlich gleichmäßiger und die Streuung der einzelnen Druckwerte trotz der komplizierten Methode eine sehr geringe und die Kurven zeigen am besten die

große Genauigkeit der angewendeten Methode. Sehen wir von dem Werte bei 110 ccm zunächst ab, so ist der Verlauf der statischen Ex-

Abb. 3. Pneumotachogramm = *P. T.* und Pleuradruck = *Pl. Dr.* bei einem Pneumothorax von 1210 ccm bei Pat. C. Die Pleuradruckkurve ist im Vergleich zu Abb. 2 bedeutend nach oben gerückt. *Ph.* = Phasenwechselpunkte.

Abb. 4. Statischer Pleuradruck bei zunehmendem Pneumothorax rechts. Ordinate = cm H_2O des statischen Pleuradruckes; Abszisse = Größe des Pneumathorax; *E* = Exspirium, *I* = Inspirium, *M* = Mitteldruck.

spirationskurve ein vollständig gradliniger. Die Mitteldruck- und Inspirationskurve verlaufen bei größerem Pneumothorax auch fast geradlinig, dann aber zeigt sich besonders bei der Inspirationskurve eine leichte

Krümmung. Der nächstliegende Gedanke ist der, daß wir uns im Inspirium bereits an der Grenze der Elastizität befinden, entsprechend der Abflachung, die *Liebermeister*[1]) bei höherer Dehnungslage gefunden hat. Die Abweichung vom linearen Verlauf wäre aber, auch wenn sie in diesem Sinne aufgefaßt werden müßte, selbst im Inspirium so gering, daß sie für die Messungen noch keine Bedeutung hat. Tatsächlich darf aus dieser Kurve aber der Schluß, daß die Elastizität im Inspirium der Dehnung nicht mehr proportional ist, nicht gezogen werden, da die Verhältnisse beim Pneumothorax durch reflektorische Erweiterung des Thorax, Verlagerung des Mediastinums und andere Faktoren so unübersehbar werden, daß weitergehende Schlüsse nicht mit Sicherheit möglich sind. Ein streng linearer Verlauf ist auch nur für den Elastizitätsmodul zu erwarten, während die Beziehung von Spannung und absoluter Volumschwankung immer eine gekrümmte Kurve ergeben muß.

Nach dem Prinzip der statischen Mitteldruckmessung bei sukzessiver Entspannung der Lunge durch Anlegung eines Pneumothorax hat bereits *v. d. Brugh*[2]) Elastizitätskurven von Hunden konstruiert, um aus dem Verlauf derselben den statischen Pleuradruck der voll entfalteten Lunge zu ermitteln. Seine Kurven zeigen auch eine gewisse Krümmung.

Die von *Liebermeister* beobachtete Abknickung bei geringer Dehnungslage in der Nähe des Kollaps, wo für geringen Volumzuwachs relativ große Druckdifferenzen nötig waren, können wir nach unseren Kurven nicht bestätigen. Da sie auch in den Kurven von *Cloetta* nicht vorkommt, dürfte es sich um eine Leichenerscheinung handeln.

Was nun den vorübergehenden Druckanstieg bei einer Füllung von 110 ccm anbetrifft, der sich im In- und Exspirium in gleicher Weise findet, so ist derselbe sicher nicht auf eine Knickung der Elastizitätskurve selbst zurückzuführen. Dieser unverhältnismäßig starke, sprunghafte und vorübergehende Anstieg des Pleuradruckes bei kleinem Pneumothorax ist schon von *Leuret*[3]) beschrieben und dürfte nach *Neergaard*[4]) evtl. mit Oberflächenspannungserscheinungen an der Berührungslinie der beiden Pleurablätter zusammenhängen.

Die jeweils *vor* der photographischen Registrierung an einem Integralmanometer abgelesenen Druckwerte im Pleuraraum zeigen ein ähnliches Verhalten des Druckes im Pleuraraum an, differieren aber — absolut genommen — von den registrierten Werten nicht unerheblich.

---

[1]) *Liebermeister*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **18**, 644. 1907.
[2]) *v. d. Brugh*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 591. 1900.
[3]) *Leuret*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **68**, 791. 1922.
[4]) *v. Neergaard*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **65**, 1927.

So betrug der Integraldruck

vor dem Einfüllen von	Gas in die Pleurahöhle	—3,9 cm
nach „ „ „ 100 ccm	„ „ „ „	—2,4 „
„ „ „ „ 600	„ „ „ „ „	—3,0 „
„ „ „ „ 900	„ „ „ „ „	—1,2 „
„ „ „ „ 1100	„ „ „ „ „	—1,0 „

Zu berücksichtigen ist, daß die in Abb. 4 angegebenen und die am Integralmanometer abgelesenen Werte sich prinzipiell voneinander unterscheiden: erstere sind statische Mittelwerte, letztere aber Integralwerte. Auf jeden Fall dürfen weder aus den Integraldruckwerten, noch aus den statischen Mitteldruckwerten an sich Schlüsse auf die Größe der Retraktionskraft der Lunge gezogen werden. Es kann eher, unter Voraussetzung der sich gleich bleibenden elastischen Retraktionskraft der Lunge = 9,3 ccm H_2O pro 1 l Volumänderung beider, resp. = 18,6 ccm H_2O pro 1 l Volumänderung *einer* einzelnen Lunge — wenn beide Lungen als gleich groß angesehen werden — die Größe der Volumschwankungen jeder Lunge für sich annähernd berechnet werden, an Hand der einseitig registrierten statischen Druckschwankungen. Ein Fehler wird in die Berechnungen dadurch eingeführt, daß eben die Lungen im vorliegenden Fall nicht gleich funktionstüchtig waren.

Immerhin seien diese Berechnungen hier angeführt, da sie interessante Einblicke in den Funktionsmechanismus der Lungen bei einseitigem Pneumothorax gewähren.

Tabelle 2.

Größe des Pneumothorax	Atemtiefe	Stat. Druckschwank. in der rechten Pleurahöhle	Berechnete Volumschwankungen	
			der rechten Lunge	der linken Lunge
0	666	6,2	333	333
110	676	4,3	231	445
330	658	4,0	215	443
660	607	3,0	161	446
990	553	2,4	129	424
1210	563	2,4	129	434

Während die Volumschwankungen der Pneumothoraxlunge sukzessive kleiner werden, würden die Volumschwankungen der anderen Lunge nach einer anfänglichen Vergrößerung derselben im Anschluß an die erste Füllung bei der weiteren Nachfüllung fast unverändert bleiben.

Gehen wir über zur Besprechung der Resultate bei dem zweiten Patienten. Es handelt sich um einen 53jährigen Maurer mit asthmatischer Bronchitis und leichtem Emphysem ohne merkbare Atembehinderung.

Von dem Untersuchungsbefund der Lungen sei erwähnt, daß die Lungengrenzen hinten zwischen 11. und 12. Brustwirbel standen, rechts vorn in Höhe der 7. Rippe. Die absolute Herzdämpfung fehlte vollständig. Das Atemgeräusch war überall vesiculär. Hinten und vorn, besonders über den unteren Lungenpartien, zahlreiche nicht klingende Rasselgeräusche und Giemen. Die Blutuntersuchung ergab 6,8% Eosinophile.

Die aus mehreren Atemzügen berechneten Mittelwerte für die Atemtiefe, die Lage der statischen Phasenwechselpunkte bezüglich der Null-Abszisse, Größe der statischen Druckschwankungen usw. sind in Tab. 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Atemtiefe	Stat. Exsp.-Druck	Stat. Insp.-Druck	Stat. Mitteldruck	Größe der stat. Druckschwankungen
ccm	cm H_2O	cm H_2O	cm H_2O	cm H_2O
520	– 1,7	– 4,7	– 3,2	3,0

Dieselbe zeigt uns, daß die mittlere Atemtiefe (bei voll entfalteter Lunge) um etwa $^1/_4$ kleiner ist als beim ersten Patienten, während die statischen Druckschwankungen kaum die Hälfte der beim ersten Patienten gemessenen Werte ausmachen.

Die ganze statische Pleuradruckkurve und dem entsprechend der statische Mitteldruck haben sich nach der Exspirationslage hin verschoben, d. h. sind näher an die Null-Abszisse gerückt. Der statische Mitteldruck beträgt beim 2. Patienten nur —3,2 cm H_2O gegenüber —5,6 cm H_2O beim 1.

Ist nun diese verminderte Lungenspannung auf Verminderung der elastischen Retraktionskraft der Lunge zu beziehen oder ist die Lunge bloß weniger stark gedehnt als im 1. Fall?

Wir haben keinen Grund zu der Annahme einer geringeren Dehnung der Lunge in diesem Fall; ergab doch die klinische Untersuchung einen Tiefstand der Lungengrenzen und das Fehlen der absoluten Herzdämpfung. Die Größe der elastischen Retraktion der Lungen wäre in diesem Fall 5,7 cm H_2O pro 1 l Dehnungsänderung der Lungen. Verglichen mit dem beim ersten Patienten ermittelten Wert hätten wir eine Verminderung der elastischen Retraktionskraft um 39 resp. 27%, wenn wir den Wert von 7,7 cm H_2O der Berechnung zugrunde legen.

Genauere Vergleichswerte können, wie schon wiederholt betont, nur dann erhalten werden, wenn das Ausgangsvolumen der Lunge berücksichtigt wird. Wir haben für unsere beiden Fälle — durch Ausmessungen an Röntgenaufnahmen des Thorax — ganz aproximative Volumbestimmungen vorgenommen und dabei für den 1. Fall ein Ausgangsvolumenvon etwa 3800 ccm, für den 2. Fall ein solches von 2800 ccm berechnet. Nach der Formel

$$M = \frac{p}{\varphi/v}$$

würde sich der Elastizitätsmodul

$$\text{für Fall 1 auf } \frac{6{,}2 \,.\, 3800}{666} = 35{,}3:$$

$$\text{für Fall 2 auf } \frac{3{,}0 \,.\, 2800}{520} = 16{,}1$$

berechnen. Wenn auch diese Zahlen der Ergänzung durch weitere Untersuchungen bedürfen, so zeigen sie uns doch, daß die elastische Retraktionskraft der Lunge im 2. Fall ganz entschieden gegenüber dem 1. vermindert ist, und zwar unter Zugrundelegung der obigen Zahlen auf weniger als die Hälfte.

Es scheint also bei dem untersuchten Emphysematiker die Elastizität der Lunge ganz wesentlich vermindert zu sein, und die Größe dieser Verminderung ist auffallenderweise etwa die gleiche, wie sie von *Rohrer*[1]) für die Summe der passiven Atemkräfte von Lunge und Thorax beim Emphysem gefunden wurde.

Zusammenfassung:

1. Durch gleichzeitige optische Registrierung der Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft (Pneumotachogramm) und des dynamischen Pleuradruckes läßt sich die statische Pleuradruckschwankung und die Atemtiefe bestimmen. Aus dieser statischen Pleuradruckschwankung und der durch die Atemtiefe bekannten Volumänderung, sowie dem nach *Bohr* oder *Rohrer* bestimmten Ausgangsvolumen der Lunge läßt sich der Elastizitätsmodul derselben berechnen.

2. Die Messung der Elastizität bei einem Patienten mit Emphysem ergibt eine Reduktion derselben auf weniger als die Hälfte, verglichen mit einer Lunge von normaler Elastizität.

3. Die statischen Pleuradruckwerte bei Anlegung eines Pneumothorax sprechen für die lineare Beziehung zwischen Retraktionskraft und Dehnungslage und gewähren Einblick in die statischen Druckverhältnisse beim Pneumothorax.

---

[1]) *Rohrer*, l. c.

(Aus der medizinischen Universitäts-Klinik Basel. — Professor *R. Staehelin.*)

Die Messung der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysem.

Von

K. v. Neergaard und K. Wirz.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juni 1926.)

Allen Auffassungen vom Mechanismus der Dyspnoe beim Asthma bronchiale ist die Annahme einer Verengerung der Luftwege gemeinsam. Quantitative Vorstellungen von der Größe dieser Verengerungen bzw. der dabei vermehrten Strömungswiderstände in den Atemwegen haben wir jedoch nicht.

Rohrer und *Wirz*[1]) haben von der Möglichkeit gesprochen, evtl. mit Hilfe der Pleuradruckkurve zahlenmäßig den Grad einer Verengerung auch beim lebenden Menschen auszudrücken.

Die zahlenmäßige Festlegung der Strömungswiderstände würde wertvolle Schlüsse nicht nur für die Pathogenese des Asthma bronchiale, sondern auch für die der Bronchiolitis obliterans, des Emphysems und von stenosierenden Prozessen der oberen Luftwege, z. B. Tumoren, erlauben.

Die folgenden Zeilen sollen einen ersten Versuch darstellen, die Größe des Strömungswiderstandes in den Atemwegen beim lebenden Menschen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen zu bestimmen. Um Einblick in die Verhältnisse zu bekommen, war u. a. die Registrierung des Pleuradruckes auf blutigem Wege nötig. Im weiteren sei ein erster Versuch geschildert, auch auf unblutigem Wege einen Maßstab für die vorliegenden Strömungsverhältnisse in den Lungen zu gewinnen.

I. Messung der Strömungswiderstände in den Luftwegen mittels Pleuradruck und Pneumotachogramm.

Messungen des Strömungswiderstandes am lebenden Menschen liegen bisher nicht vor, dagegen hat *Rohrer*[2]) den Strömungswiderstand in

[1]) *Rohrer* u. *Wirz*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 979.
[2]) *Rohrer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 225. 1915.

den menschlichen Atemwegen auf Grund sorgfältiger Ausmessungen von Leichenlungen berechnet und die hier in Frage kommenden physikalischen Gesetzmäßigkeiten eingehend behandelt. Diese Untersuchung ist später vor allem durch Tierexperimente weiter ausgearbeitet worden[1]).

Die Grundlagen, auf denen sich unsere Methode aufbaut, sind kurz folgende: Die Strömung in den Atemwegen ist in erster Linie eine *Rohrströmung* und gehorcht als solche dem Poiseuilleschen Gesetz

$$V = p \cdot \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta}.$$

Das Volumen (V) ist direkt proportional der Druckdifferenz p, die an den Enden des Systems — also einerseits in den Alveolen, andererseits an der Körperoberfläche — besteht, und steigt mit der 4. Potenz des Radius (r) der Röhre. Kleinste Veränderungen in der Weite der Bronchien unter pathologischen Verhältnissen werden sich demnach funktionell schon sehr stark bemerkbar machen. Die Viscosität des strömenden Mediums (η) und die Länge des Rohrsystems (l) wirken reziprok und linear auf das Strömungsvolumen. Bei geringeren Geschwindigkeiten herrscht in den Bronchien Parallelströmung, während oberhalb der kritischen Geschwindigkeit das Poiseuillesche Gesetz seine Gültigkeit verliert und turbulente Strömung einsetzt, womit die Widerstände bedeutend stärker ansteigen. Die kritische Geschwindigkeit wird außer beim Hustenstoß in den Atemwegen nie erreicht. Sie beginnt bei einer Volumgeschwindigkeit von 5 Sekundenlitern oder — anders ausgedrückt — sie setzt ein, wenn:

$$\frac{V \cdot d \cdot r}{\eta} > 1100;$$

V = mittlere Strömungsgeschwindigkeit, d = Dichte des strömenden Mediums, r = Radius des Rohrsystems).

Das *Poiseuille*sche Gesetz kann für den vorliegenden Zweck noch bequemer formuliert werden:

$$p = k_1 \cdot w_1 \cdot \eta \cdot V;$$

(w_1 = Rohrwiderstand, V = Volumgeschwindigkeit k_1 = Zahlenkonstante).

Von den verschiedenen Faktoren im *Poiseuille*schen Gesetz bleibt die Viscosität der Luft im großen und ganzen unverändert, ebenso die Länge der Strombahn. Bei gleichem Alveolardruck wird die in der

[1]) Zusammenfassung und Literatur bei *Rohrer*, Physiologie der Atembewegungen in Bethes Handbuch der norm. u. pathol. Physiol. Bd. II, Berlin 1925. Ferner: *Rohrer*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 4, 32 u. 41; derselbe, Pflügers Arch. **165**, 430. 1916; derselbe, Münch. med. Wochenschr. **1916**, S. 1219; *Wirz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**, 23. 1923. — *Recklinghausen*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **62**, 451. — *Bernoulli*, A. e. P. P. **66**, 324. 1911. — *Staehelin* u. *Schütze*, Zeitschr. f. klin. Med. **75**. — *Bönniger*, Kongr. f. inn. Med. **25**. 1908 u. **26**. 1909.

Zeiteinheit beförderte Luftmenge also in erster Linie von der Weite der Bronchien abhängen. Andererseits wird bei konstanter Weite der Bronchien das Sekundenvolumen direkt dem Alveolardruck proportional sein.

Die bei den Strömungsverhältnissen in den Atemwegen bestehenden Abweichungen vom Poiseuilleschen Gesetz sind bedingt einmal dadurch, daß die Strömungsgeschwindigkeit im allgemeinen nicht oder nur während eines kurzen Zeitintervalles konstant ist, ferner dadurch, daß der Rohrströmung in den Atemwegen noch *Extrawiderstände* überlagert sind, bedingt durch Querschnitts- und Richtungswechsel:

$$p = k_2 \cdot w_2 \cdot \gamma \cdot V^2;$$

(w_2 = Extrawiderstand, γ = spezifisches Gewicht).

In einem Röhrensystem, wie die Atemwege eines sind, besteht zwischen der Strömungstriebkraft (p) und der Volumgeschwindigkeit (V) infolge Addition von Rohrströmung und Extrawiderständen demgemäß die Beziehung:

$$p = k_1 \cdot w_1 \cdot \eta \cdot V + k_2 \cdot w_2 \cdot \gamma . V^2.$$

Für die Luftwege des erwachsenen Menschen hat *Rohrer* unter Zugrundelegung seiner anatomischen Messungen folgende Strömungsgleichung aufgestellt, indem er für Viscosität und Dichte der Luft sowie für die Größe der Rohr- und Extrawiderstände der Lunge konstante Werte annahm:

$$p = 0{,}8 \cdot (V + V^2)\ \text{cm H}_2\text{O}.$$

Die Volumgeschwindigkeit bzw. das Sekundenvolumen (V) wäre danach nur abhängig von der Druckdifferenz zwischen Alveolar- und Außenluft. Infolge des quadratischen Gliedes, das durch die Extrawiderstände bedingt ist, sind die Beziehungen zwischen Alveolardruck und Volumgeschwindigkeit keine linearen, sondern für hohe Volumgeschwindigkeiten sind unverhältnismäßig höhere Alveolardruckwerte notwendig.

Für das Verständnis der pathologischen Veränderungen der Strömungswiderstände ist es nun wichtig zu wissen, wie sich die Rohrwiderstände und Extrawiderstände auf die verschiedenen Abschnitte der Atemwege verteilen. Der Druckanteil der oberen Luftwege beträgt nach *Rohrer*[1]):

$$p = 0{,}43 \cdot V + 0{,}71\ V^2,$$

während der Druckanteil der unteren Luftwege

$$p = 0{,}36 \cdot V + 0{,}09 \cdot V^2$$

ausmacht. Daraus ergibt sich die wichtige Tatsache, daß das quadratische Glied, d. h. die Extrawiderstände infolge Querschnitts- und Richtungswechsel normalerweise vor allem durch die oberen Luftwege be-

---

[1]) *Rohrer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 236. 1915.

dingt ist, und daher bei Verengerungen der feineren Bronchien kaum beeinflußt werden wird, wenn dieselben nicht auf sehr kurze Strecken lokalisiert sind. Die Rohrwiderstände verteilen sich dagegen auf obere und untere Luftwege etwa gleich. Unter pathologischen Verhältnissen wird daher vor allem eine Veränderung des Zahlenkoeffizienten der Rohrwiderstände für die unteren Luftwege zu erwarten sein. Diese Veränderung wird aber bei sonst gleichbleibenden Verhältnissen in den Gesamtwiderständen nur beschränkt zur Geltung kommen, weil der Anteil der Bronchien normalerweise nur einen kleinen Teil des Gesamtwiderstandes ausmacht.

In den feineren Bronchien findet nun eine 3malige Verengerung statt, und zwar bei den Bronchien mit einem Durchmesser von 4, von 1,5 und 1 mm. *Rohrer* hat schon darauf hingewiesen, daß diesen Verengerungen beim Hustenstoß für den Abtransport von Sekretmassen eine ähnliche Bedeutung zukommt wie der Glottisenge. Andererseits muß aber betont werden, daß im Falle pathologischer Tonuserhöhungen der Bronchialmuskulatur oder bei Sekretionsstörungen gerade diese, schon physiologisch vorhandenen Verengerungen die Prädilektionsstellen sind für pathologische Steigerungen der Strömungswiderstände. So erhöht in einem Bronchus von 1 mm Durchmesser ein Sekretbelag der Wand von nur 0,1 mm Dicke allein die Rohrwiderstände schon auf das $2^1/_2$fache, von den Extrawiderständen ganz abgesehen.

Außer den Strömungswiderständen sind noch weitere dynamische Widerstände zu berücksichtigen.

Der *Trägheitswiderstand* der bewegten Massen ist von so geringem Einfluß, daß er praktisch nicht in Betracht kommt[1]). Die Masse der Luft, aber auch die der Lungen mit einem spezifischen Gewicht von 0,11 fällt ganz außer Betracht. Und auch die Trägheit der Thoraxwand und des Bauchinhaltes, besonders der Leber, haben geringen Einfluß. Gleichfalls innerhalb der sonstigen Messungsfehler fällt die Bedeutung des Reibungswiderstandes im Pleuraspaltraum.

Von größerer Bedeutung sind die *inneren Reibungswiderstände* im Lungengewebe und in der Brustwand, deren isolierte Bestimmung auch von *Rohrer* versucht wurde. Bei geringen Strömungsgeschwindigkeiten sollen sie der Größenordnung nach etwa gleich sein wie die Strömungswiderstände, während sie bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten an Bedeutung abnehmen. Die Deformationswiderstände im Lungengewebe folgen nach Tierversuchen von *Rohrer* und *Wirz*[2]) an Kaninchen der Formel:

$$p_w = 0{,}0268 \cdot V - 0{,}00011\, V^2.$$

(V in ccm./Sek.)

---

[1]) *Rohrer*, l. c.

[2]) *Wirz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**. 1923.

Die vorliegende Aufgabe, die Bestimmung des Strömungswiderstandes der Atemwege, wäre also gelöst, wenn es gelänge, außer der *Strömungsgeschwindigkeit* den jeweils zugehörigen *Alveolardruck* zu bestimmen.

Während der Messung der ersten Größe seit kurzem keine Schwierigkeit mehr im Wege steht, ist der Alveolardruck einer direkten Messung nicht zugänglich. Um ihn auf indirektem Wege zu bestimmen, müssen die statischen und dynamischen Kräftebeziehungen beim Atmungsvorgang berücksichtigt werden. Als Beziehungspunkt dient am besten der Druck im Pleuraspaltraum, weil sich hier die intra- und extrapulmonalen Kräfte sowohl statisch als dynamisch ins Gleichgewicht setzen.

Das Verhältnis der *statischen* Kräfte ist gegeben durch die Formel:

$$p_{pl} = p_{\text{musc}} + p_{\text{el thor}} + b = p_{pn} - p_{\text{el pulm}} \qquad (1)$$

unter Berücksichtigung der jeweiligen Vorzeichen.

An *elastischen* Kräften halten sich das Gleichgewicht die Elastizität des Thorax ($p_{\text{el thor}}$), vermehrt um den Tonus der Atemmuskulatur (p_{musc}) und die Elastizität der Lunge ($p_{\text{el pulm}}$).

$$p_{\text{el pulm}} = p_{\text{el thor}} + p_{\text{musc}}.$$

An *pneumatischen* Kräften wirkt außen auf den Thorax der Atmosphärendruck b; von innen, ihm entgegengesetzt, der Atmosphärendruck, vermehrt oder vermindert um den Alveolardruck ($p_{pn} = b \pm p_{\text{alv}}$). Der Atmosphärendruck scheidet, da auf beiden Seiten gleich, aus, und es bleibt in der Gleichung als einzige pneumatische Kraft der Alveolardruck.

Unter *dynamischen* Verhältnissen bleiben die statischen Kräfte bestehen und werden vermehrt um die schon besprochenen dynamischen Widerstände (Deformationswiderstände im Lungengewebe $= p_{\text{w pulm}}$ und in der Körperwandung $= p_{\text{w thor}}$). Außerdem ist der statische Muskeltonus (p_{musc}) nicht der dynamischen Muskelkraft gleich:

$$p_{pl} = p_{\text{musc}} + p_{\text{el thor}} + p_{\text{w thor}} = p_{\text{el pulm}} + p_{\text{alv}} + p_{\text{w pulm}} \;. \qquad (2)$$

Der dynamische Pleuradruck (p_{pl}) ist also nicht identisch mit dem statischen. Er weicht von dem letzteren ab, vor allem um die Größe des Alveolardruckes, der seinerseits eine Funktion der Reibungswiderstände der Atemluft in den Luftwegen ist. Im Exspirium ist der dynamische Pleuradruck positiver wie der statische, weil der positive Alveolardruck einen Teil der Retraktionskraft der Lunge ausgleicht. Die Abweichung ist um so größer, je größer die momentane Volumgeschwindigkeit ist. Umgekehrt ist im Inspirium der dynamische Pleuradruck negativer als der statische, weil der negative Alveolardruck mit der Elastizität der Lunge gleichsinnig wirkt.

Um also ein Maß für die Größe der Strömungswiderstände in den Atemwegen zu erhalten, ist die Bestimmung des dynamischen und sta-

tischen Pleuradruckes resp. deren Differenz notwendig, die zwar nicht als reiner Ausdruck für den mittleren Alveolardruck angesehen werden darf, wohl aber zum größten Teil durch diesen bedingt ist.

Die nach außen vom Pleuraspalt wirkenden Kräfte lassen sich eliminieren, wenn es gelingt, den dynamischen Pleuradruck zu messen. Wie man denselben mit allen hier nötigen Einzelheiten erhält, wurde früher gezeigt[1]), ebenso wie die Lungenelastizität bestimmt wird.

Zur Bestimmung des Alveolardruckes (p_{alv}) fehlt also noch die Kenntnis der Deformationswiderstände in den Lungen ($p_{\text{w pulm}}$). Ihre isolierte Ermittelung ist bis jetzt nur im Tierversuch möglich[2]). Bestimmungen an Kaninchenlungen ergaben eine Größe der Deformationswiderstände bis zu $1^1/_2$ cm H_2O.

Dafür, daß die Deformationswiderstände der Gewebe bei den hier in Frage kommenden pathologischen Verhältnissen nennenswerte Unterschiede aufweisen sollten, sind keine Anhaltspunkte vorhanden. Wir können daher wohl die Deformationswiderstände für den vorliegenden Zweck als unveränderliche Zahlenkonstante betrachten, oder aber dieselben mit dem reinen Strömungswiderstand als gemeinsame Größe bestimmen. Letzteres Vorgehen ist einigermaßen berechtigt, als ja beide Größen das maßgebende Hindernis darstellen, dem entgegen die zur Verfügung stehenden elastischen und muskulären Kräfte beim Atmungsvorgang zu wirken haben, und durch welche die Größe der Atmungsarbeit bestimmt wird. Es läßt sich also folgende Beziehung aufstellen:

$$\sum (p_{\text{alv}} + p_{\text{w pulm}}) = p_{pl} - p_{\text{el pulm.}}$$

Vereinigt mit der Strömungsgleichung für die Luftwege ergibt sich:

$$p_{pl} - p_{\text{el pulm.}} = k_1 \cdot V + k_2 \cdot V^2,$$

wobei in k_1 und k_2 auch die Konstanten für die Deformationswiderstände enthalten sind.

Aus zwei Messungen bei verschiedenem Alveolardruck bzw. verschiedener Strömungsgeschwindigkeit läßt sich dann die Größe der Rohrwiderstände k_1 und der Extrawiderstände k_2 getrennt bestimmen. Wenn die Konstanten k_1 und k_2, wie in dem von *Rohrer* berechneten Fall gleich sind, vereinfacht sich die Gleichung:

$$K = \frac{p_{pl} - p_{\text{el pulm.}}}{V + V^2}.$$

Damit sind die Hauptgesetzmäßigkeiten, die für die vorliegende Frage maßgebend sind, dargelegt.

---

[1]) *Neergaard* u. *Wirz.* Zeitschr. f. klin. Med. **105**, 35. 1927.

[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**, 43. 1923.

Das *Prinzip der Methode* zur Bestimmung der Strömungswiderstände am lebenden Menschen besteht also in der Registrierung des dynamischen Pleuradruckes und der gleichzeitig bestehenden Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft. Aus diesen beiden Größen läßt sich die Lungenelastizität und die statische Pleuradruckkurve berechnen. Die Differenz zwischen statischem und dynamischem Pleuradruck entspricht der dynamischen Komponente des Pleuradruckes, d. h. den Strömungs- und Deformationswiderständen. Aus der Beziehung dieser Kräfte, insbesondere aus dem Verhältnis von Alveolardruck zu Volumgeschwindigkeit, ergibt sich ein Maß für die Größe der Strömungswiderstände.

Methodik.

Pleuradruck und Volumgeschwindigkeit (Pneumotachogramm) wurden auf optischem Wege registriert in der gleichen Weise wie dies für die Bestimmung der Lungenelastizität geschah[1]). Die Versuchspersonen atmeten auch hier durch eine kleine Maske, so daß die Nasenatmung unbehindert war. Es erübrigt daher ein näheres Eingehen auf die Methodik.

Die Auswertung der Kurven.

Aus dem Pneumotachogramm läßt sich für jeden einzelnen Punkt der Atemphase die momentane Strömungsgeschwindigkeit aus dem vertikalen Abstand der Kurve von der Nullabszisse bestimmen. Die Strömungsgeschwindigkeit ist dem Ausschlag direkt proportional. Die *Eichung* erfolgt so, daß aus einem kleinen Spirometer mit konstanter Belastung eine bekannte Luftmenge in gemessener Zeit durch den Tachographen geschickt wird, dessen Ausschlag man registriert. Für die Eichung des exspiratorischen Kurventeils wird naturgemäß ein positiver Druck benützt, für das Inspirium dagegen wird die Luft durch den Tachographen angesaugt.

Die *Volumkurve* wird aus der Tachogrammkurve konstruiert, indem für das Gesamtvolumen der Atemphase die ganze, von der Kurve begrenzten Fläche mit dem Planimeter ausgemessen wird. Errichtet man in beliebigen Zeitintervallen eine Reihe von Hilfsordinaten, so lassen sich für beliebige Zeitpunkte die Flächen ausmessen und ergeben so die Volumkurve durch Integration.

Die *statische Pleuradruckkurve* wird erhalten durch Verbindung der Phasenwechselpunkte in der dynamischen Pleuradruckkurve, die in diesen Augenblicken mit der statischen zusammenfällt bzw. sich mit ihr kreuzt. Da nämlich im Moment des Phasenwechsels keine Strömung stattfindet, besteht für diesen Augenblick auch kein Deformationswiderstand, und der Alveolardruck ist 0, d. h. gleich Atmosphären-

[1]) *Neergaard* u. *Wirz*. Zeitschr. f. klin. Med. **105**. 1927.

druck. Die Phasenwechselpunkte ergeben sich mit genügender Schärfe aus dem Pneumotachogramm. Wäre die Volumgeschwindigkeit während der ganzen Atemphase gleich, so würde die geradlinige Verbindung der Phasenwechselpunkte den statischen Druckverlauf darstellen. Infolge der wechselnden Volumgeschwindigkeit ist die statische Pleuradruckkurve auf Grund der Volumkurve zu berechnen. Aus dem Verhältnis von Gesamtvolumen zu Gesamtdruckdifferenz des statischen Pleuradruckes ergibt sich der Elastizitätszuwachs für die Volumeinheit. Daraus läßt sich für jedes Teilvolumen der zugehörige Dehnungszuwachs bestimmen. Aus der Verbindung der so gewonnenen Einzelpunkte ergibt sich die korrigierte statische Pleuradruckkurve. Für jeden einzelnen Punkt ist damit die Größe der elastischen Retraktionskraft der Lunge bekannt.

Die *Druckdifferenz* zwischen dem gemessenen dynamischen Pleuradruck und dem statischen Druckwert ist bedingt durch die Strömungs- und Deformationswiderstände der Lunge und ist in dem oben ausgeführten einschränkenden Sinne für unsere Messungen als Alveolardruck zu verwenden. Das Verhältnis dieser statisch-dynamischen Pleuradruckdifferenz zur momentan herrschenden Strömungsgeschwindigkeit ist ein — nicht lineares — Maß für die Strömungswiderstände.

Resultate der Messungen.

Große Unterschiede in der Form der Pleuradruckkurve zeigen zunächst zwei Registrierungen mit Hilfe des *Jaquet*schen Polygraphen (Abb. 1), die mit gleichzeitiger Registrierung der Thorax- und Abdomenbewegungen aufgenommen wurden. Für die letzteren wurden Schlauchpneumographen verwendet, während der Pleuradruck mit dem beschriebenen Troikart[1]) gemessen wurde[2]). Die oberen Kurven stammen von einem schweren chronischen Asthma bronchiale mit Dyspnöe schon in der Ruhe (Pat. H., 53 Jahre), die unteren von einem frischen Asthma bronch., und zwar aufgenommen in einer anfallsfreien Zeit (Pat. F., 22 Jahre). Beim Dyspnoischen beträgt der Pleuradruck im Exspirium +4,8 cm und im Inspirium —9,8 cm. Die Amplitude der dynamischen Pleuradruckkurve ist abnorm groß und beträgt also 14,6 cm, trotzdem der Patient eine maximale Vitalkapazität von nur 1,5 l hatte, und die Atemtiefe bei ihm im Mittel von mehreren Registrierungen nur 285 ccm

[1]) *Neergaard* u. *Wirz,* Zeitschr. f. klin. Med. **105**, 39. 1927.

[2]) Es bestand ursprünglich die Absicht, die Kurve für die Strömungsgeschwindigkeit auszuwerten, indem in einer zweiten Sitzung das Pneumotachogramm, zusammen mit den Bewegungen von Thorax und Abdomen aufgenommen wurde. Die letzteren sollten dann zur Festlegung der Phasenwechselpunkte dienen und so die Beziehungen zwischen Pneumotachogramm und Pleuradruckkurve herstellen. Dieser Weg erwies sich jedoch als nicht genau genug und wurde später verlassen.

bei einer Frequenz von 19,2 betrug. An der Form fällt vor allem die Plateauform im Exspirium und, wenn auch weniger ausgeprägt, im In-

Pat. *H.*, 53 J. Schweres chronisches Asthma bronchiale.

Pat. *F.*, 22 J. Leichtes Asthma bronchiale.

Abb. 1.
Pi = dynamischer Pleuradruck. *Pn. Th.* = Pneumotachogramm vom Thorax.
Pn. Abd. = Pneumotachogramm vom Abdomen.
(Kurven von links nach rechts zu lesen.)

spirium auf. Man hat den Eindruck, als ob der Patient zur Verminderung seiner Dyspnöe sowohl im Exspirium wie im Inspirium sofort mit der größten, ihm noch zur Verfügung stehenden Kraft einsetzt und diesen

Maximaldruck während der ganzen Atemphase ziemlich konstant festhält, um so trotz der starken Strömungswiderstände noch eine möglichst große Luftmenge befördern zu können. Entsprechend der Pleuradruckkurve war bei diesem Patienten auch das Pneumotachogramm plateauförmig ausgebildet. Der plateauförmige Verlauf der Pleuradruckkurve wird natürlich durch die starken Strömungswiderstände bedingt.

Ganz anders ist die Pleuradruckkurve bei Patient F. mit einer Vitalkapazität von 3,2 l, bei dem zur Zeit keine nennenswerte Dyspnöe besteht. Im Exspirium erreicht der dynamische Pleuradruck den Wert von +1,6 cm, im Inspirium —6,4 cm und die Amplitude beträgt demnach 8,0 cm. Die Atemtiefe betrug im Mittel von mehreren, allerdings auch nicht gleichzeitig mit dem Pleuradruck aufgenommenen Registrierungen 586 ccm bei einer Atemfrequenz von 14,6. Trotzdem also die Atemtiefe und maximale Strömungsgeschwindigkeit exspiratorisch doppelt so groß ist wie bei dem ersten Fall, ist die Pleuradruckamplitude wesentlich geringer. Exspiratorisch ist die Kurve spitzförmig mit allmählichem Abfall, inspiratorisch kuppelförmig. Die Werte sind in Tab. 1 zusammengestellt und zeigen, wie groß der Einfluß der Strömungswiderstände sein kann, wenn auch natürlich quantitative Schlüsse aus diesen Werten noch nicht möglich sind.

Tabelle 1.

	Pat. H. *mit* Dyspnöe	Pat. F. *ohne* Dyspnöe
Dyn. Pleuradruck, Exspirium	+4,8 cm	+1,6 cm
„ „ Inspirium	−9,8 „	—6,4 „
Amplitude des Pleuradruckes	14,6 „	8,0 „
Atemtiefe	285 ccm	586 ccm
Max. Volumgeschwindigkeit, Exspirium	232 ccm/sec	441 ccm/sec
„ „ Inspirium	378 „	462 „
Mittlere Volumgeschwindigkeit, Exspirium	146 „	262 „
„ „ Inspirium	253 „	308 „
Atemfrequenz	19,2	14,6
Vitalkapazität	1,5 l	3,2 l

Viel wertvollere Resultate ergibt die Ausmessung der Kurven mit gleichzeitiger Registrierung des Pneumotachogramms und des dynamischen Pleuradruckes. Wir haben solche Kurven von 2 Patienten, einer einseitigen Spitzentuberkulose und einem leichten Emphysem gewonnen.

Die Hilfsordinaten sind zur besseren Kenntlichmachung der verschiedenen Flächen in Abb. 2 teilweise absichtlich seitlich verschoben, müßen aber für die Ausmessung natürlich übereinstimmen.

Was zunächst wieder die Pleuradruckkurve betrifft, so zeigt es sich, daß dieselbe zahlreiche kleine Zacken aufweist. Die gleichen Zacken, mit gleicher zeitlicher Verteilung finden sich auch im Pneumotachogramm (Abb. 2). Diese Zacken sind nicht als Zitterbewegungen aufzufassen, infolge der Punktion durch Schmerzen bedingt, sondern kommen bei den meisten Personen, und zwar synchron im normalen Tachogramm vor. Nur ein Teil dieser Zacken ist auf die Herzaktion zu beziehen. Sie zeigen uns die wichtige Tatsache, daß kleinste Schwankungen im Pleuradruck sehr rasch sich peripher geltend machen, und daß auch geringste Kräfteunterschiede im Lungengewebskörper sehr rasch zum Ausgleich kommen.

Abb. 2. Pneumotachogramm = *P.T*, dynamischer Pleuradruck = *Pl. dyn.*; statischer Pleuradruck = *Pl stat.*; Phasenwechselpunkte = *Ph*,; Null-Lage für Pleuradruck und Pneumotachogramm = *o L.*

Die größten inspiratorischen und exspiratorischen Ausschläge der Pleuradruckkurve fallen *nicht* zusammen mit der größten Volumgeschwindigkeit, aber auch nicht mit dem Gipfel der Volumkurve, wenn sie ihm auch sehr nahe liegen. Dagegen fallen die in- und exspiratorischen Ausschläge der statischen Pleuradruckkurve mit den Umkehrpunkten der Volumkurve zusammen. Der größten Differenz hingegen zwischen statischer und dynamischer Pleuradruckkurve entspricht die größte Volumgeschwindigkeit.

Wichtig ist ferner die hier deutlich hervortretende Tatsache, daß die Werte der *dynamischen* Pleuradruckkurve nach der in- und exspiratorischen Seite hin die höchsten bzw. tiefsten Werte der *statischen* Kurve wesentlich überschreiten können. Bei gewöhnlicher Messung sind daher

die Ausschläge des Pleuradruckes kein Maß für die Retraktionskraft der Lunge. Da weiterhin die Größe, um die die dynamischen Werte die statischen übertreffen, im In- und Exspirium ganz verschieden sein können, wenn, wie gewöhnlich, die Strömungsgeschwindigkeit in der einen Phase größer ist wie in der andern, so ist auch das arithmetische Mittel des dynamischen Pleuradruckes an sich kein brauchbares Maß für die Retraktionskraft der Lungen.

Die Abweichung des dynamischen Pleuradruckes vom statischen bewirkt, daß im Exspirium nicht selten infolge Anstieges des Alveolardruckes der Pleuradruck positive Werte annimmt, trotzdem die Lunge noch bei weitem nicht kollabiert ist.

Um einige Zahlenbeispiele zu nennen, erreicht im abgebildeten Kurvenstück (Abb. 2) der Pleuradruck im Exspirium annähernd den Wert 0, im Inspirium den Wert von —10,0 cm H_2O. Die dazugehörigen statischen Werte betragen im Exspirium —2,7, im Inspirium —8,2 cm H_2O.

Vielfach ist die Neigung der beiden Schenkel der Pleuradruckkurve eine ganz verschiedene, indem z. B. beim Übergang vom Inspirium zum Exspirium in der gleichen Zeiteinheit viel größere Druckunterschiede von der Pleuradruckkurve durchmessen werden, wie umgekehrt. Bei Registrierung mit genügend gedämpften Manometern muß also der Fehler durch Schleuderung in dieser Richtung viel größer ausfallen.

Trägt man nun zunächst die Beziehung zwischen Pleuradruckdifferenz (= Differenz zwischen dynamischem und statischem Pleuradruck) und Strömungsgeschwindigkeit in ein Koordinatensystem ein, und zwar für das Inspirium und Exspirium getrennt, so zeigt sich schon beim normalen Individuum ein bedeutender Unterschied in der Größe der Druckwerte für das Exspirium und das Inspirium. Während z. B. im Exspirium bei einer Volumgeschwindigkeit von 300 ccm in der Sekunde eine Druckdifferenz von 1,3 cm H_2O besteht, findet sich im Inspirium bei derselben Volumgeschwindigkeit eine Druckdifferenz von nur 0,5 cm H_2O. Bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 800 ccm sind die entsprechenden Werte 6,1 resp. 2,3 cm H_2O (vgl. Abb. 3 und 4).

Die Erklärung für diesen Unterschied dürfte die folgende sein: Im Beginn des Exspiriums besteht in den Bronchien ein niedrigerer Druck als in dem die Bronchien umgebenden Alveolargewebe. Diese Druckdifferenz wirkt verengernd auf die Bronchien. Eine exspiratorische Kompression der Bronchien hat auch schon *Sahli* für die Pathogenese des asthmatischen Anfalles verantwortlich gemacht. Diese kompressorische Wirkung muß um so größer sein, je größer das Druckgefälle und dementsprechend die Strömungsgeschwindigkeit ist. Die Wirkung ist also eine progressive und muß sich auf ähnliche Art geltend machen wie Extrawiderstände. Beim Inspirium ist, umgekehrt, der Druck im Bronchus größer als im benachbarten Lungengewebe, und diese Druckdifferenz wirkt in erweiterndem Sinne auf die Bronchien. Daß hier kleine

Differenzen in der Bronchialweite schon große Veränderungen des Widerstandes bewirken können, sahen wir bereits oben.

Ein weiterer Unterschied zwischen Exspirium und Inspirium ist der, daß im Exspirium die Krümmung der Kurve eine stärkere ist, d. h.

Abb. 3. Strömungsdruckkurve im Exspirium bei normalen Strömungswiderständen. (Ordinate = cm H_2O Druckdifferenz zwischen statischem und dynamischem Pleuradruck. Abszisse = ccm sek. Volumgeschwindigkeit.)
• = gemessene Werte. ○ = Mittelwerte.

daß das quadratische Glied, welches die Krümmung der Kurve bedingt, einen größeren Einfluß hat. Die Extrawiderstände spielen demnach während der Exspiration eine größere Rolle als im Inspirium. Da die Extrawiderstände vor allem in den oberen Luftwegen liegen und be-

Abb. 4. Pat. *C.* Strömungsdruckkurve für die Inspirationsphase.
• = gemessene Werte. ○ = Mittelwerte.

kanntlich eine Verengerung der Glottis während der Exspiration auftritt, dürfte hier die Erklärung für den verschiedenen Verlauf der Kurven zu suchen sein; denn gerade die scharf begrenzte Kaliberschwankung im Bereich der Glottis muß die Extrawiderstände besonders stark beeinflussen.

Die Streuung der so erhaltenen Punktschar ist eine ziemlich große, und es fragt sich, ob im absteigenden und ansteigenden Schenkel einer Atemphase, d. h. bei zunehmender oder abnehmender Strömungsgeschwindigkeit gleichen Druckdifferenzen auch gleiche Strömungsge-

Abb. 5. Pat. *C*. Strömungsdruckkurve für die Exspirationsphase. a) Bei zunehmender Strömungsgeschwindigkeit. b) Bei abnehmender Strömungsgeschwindigkeit.
• = gemessene Werte. ○ = Mittelwerte.

Abb. 6. Pat. *F*. Strömungsdruckkurve für die Exspirationsphase eines einzelnen Atemzuges. (Der Druckanstieg erfolgt in der Richtung des Pfeiles.)

schwindigkeiten entsprechen. Trägt man die Werte für den an- und absteigenden Schenkel getrennt in ein Koordinatensystem ein, so zeigt es sich, daß tatsächlich hier deutliche Unterschiede bestehen (vgl. Abb. 5). Meist ist im Exspirium bei gleicher Volumgeschwindigkeit der Druck im absteigenden Schenkel wesentlich größer wie im ansteigenden, was dafür zu sprechen scheint, daß mit zunehmender Volumenverkleinerung der Lungen die dynamischen Widerstände anwachsen. Sehr deutlich ist dieser Unterschied in der Größe der Druckwerte bei zunehmender und abnehmender Strömungsgeschwindigkeit in Abb. 6 zu sehen, die die Druckwerte für das Exspirium eines einzelnen Atemzuges darstellt. Die Druckwerte, die im absteigenden Schenkel der Exspirationsphase erreicht werden, sind hier zeitweise doppelt so groß wie im ansteigenden Schenkel bei gleicher Volumgeschwindigkeit (bei einer Volumgeschwindigkeit von 250 ccm/Sekunde z. B. 4,5 cm H_2O im ab-

steigenden Teil, gegenüber 2,2 cm H_2O im ansteigenden). Die Bronchialwand ist nach allen Richtungen dem elastischen Zuge des Lungengewebes unterworfen. Zunehmende Volumverminderung der Lunge führt zu Verkürzung der kleinsten Bronchien einerseits, zu Verengerung ihrer Lichtung andererseits. Zu ähnlichen Resultaten kam auch *Sonne*[1]). Bezüglich der Strömungswiderstände wirken diese beiden Vorgänge im entgegengesetzten Sinne: Durch erstere werden die Widerstände geringer, letztere erhöhen sie. Je nach dem Überwiegen des einen oder anderen Faktors können sich die beiden Vorgänge in der mannigfachsten Weise beeinflussen. Bei zunehmender Dehnungslage der Lunge finden wir das umgekehrte Verhalten: Streckung und Verengerung der Bronchien. Im allgemeinen scheint der Einfluß der Dehnungslage auf Verkürzung bzw. Verlängerung der Bronchien eine untergeordnete Rolle zu spielen und die Querschnittsänderungen der Bronchien vorwiegend die Strömungswiderstände zu beeinflussen. Demgemäß finden wir auch Zunahme der Widerstände mit Verkleinerung der Dehnungslage,

Abb. 7. Pat. *F.* Strömungsdruckkurve für die Exspirationsphase.
a) bei zunehm. Strömungsgeschwindigkeit,
b) bei abnehm. Strömungsgeschwindigkeit.

Abb. 8. Pat. *F.* Strömungsdruckkurve für die Inspirationsphase.
a) bei zunehmender Strömungsgeschwindigkeit,
b) bei abnehmender Strömungsgeschwindigkeit.

Verminderung derselben bei Volumzunahme der Lunge. — Im Inspirium ist jedoch der Einfluß der Dehnungslage weniger deutlich wie im Exspirium (vgl. Kurve 7 und 8). Es kann auch im *Inspirium* eine schleifenförmige Kurve entstehen, derart, daß im Beginn des absteigenden Schenkels die Druckdifferenz zunächst etwas größer

[1]) Vergl. *C. Sonne*, Acta med. scand. **58**, S. 313.

ist als im ansteigenden, also analog wie im Exspirium, um aber nach kurzem Verlauf dauernd unter den ansteigenden Schenkel zu sinken (vgl. Kurve 9).

Die von der Kurve (Abb. 6) umschriebene Fläche stellt ein *Leistungsdiagramm* der Atmung dar und könnte durch Integration in ein *Arbeitsdiagramm* umgewandelt werden. Für weitere Untersuchungen eröffnen sich damit interessante Perspektiven. Im Exspirium scheint die Arbeit in diesem Sinn eine größere zu sein als im Inspirium.

Abb. 9. Pat. *F.* Strömungskurve für die Inspirationsphase je eines Atemzuges.

Daß der Unterschied zwischen an- und absteigendem Schenkel statt durch die Dehnungslage der Lunge, und ebenso der Unterschied zwischen Exspirium und Inspirium statt durch Veränderung des intrapulmonalen Druckgefälles durch aktive Änderungen im Kontraktionszustand der Bronchialmuskulatur bedingt ist, läßt sich nicht ausschließen, ist aber doch sehr wenig wahrscheinlich. Wenn man sieht, wie langsam sonst Kontraktionswellen der glatten Muskulatur ablaufen, so spricht das nicht dafür, daß während der Atmung regelmäßig Kontraktionen in so kurzen Zeiträumen sich wiederholen.

Prüft man an den erhaltenen Kurven die *Rohrer*sche Strömungsgleichung der Luftwege nach, indem man die Zahlenkonstanten des linearen und quadratischen Gliedes zu bestimmen sucht, so zeigen sich nach dem Gesagten schon große Differenzen zwischen In- und Exspirium. Um ein Beispiel zu nennen, bekam bei einer Versuchsperson im *Inspirium* die Gleichung den Wert:

$$p = 1{,}16\,V + 2{,}1\,V_2,$$

während die Zahlenkonstanten beim *Exspirium* den Wert

$$k_1 = 2{,}35 \quad \text{und} \quad k_2 = 6{,}5$$

annahmen.

Die Konstante für die Extrawiderstände ist ferner deutlich größer (besonders im Exspirium, Glottis?) wie für die Rohrwiderstände. So-

dann können schon verschiedene In- oder Exspirationsphasen beim gleichen Menschen Abweichungen voneinander zeigen. Wenn man dazu die Unterschiede in dem auf- und absteigenden Schenkel infolge der verschiedenen Dehnungslage berücksichtigt, so kann *eine* Formel nicht einmal einer einzigen Atemphase gerecht werden.

Wenn die auf Grund anatomischer Messungen gefundene Strömungsgleichung, wie es der Natur ihrer Entstehung nach nicht anders zu erwarten war, der Mannigfaltigkeit des Lebens nicht gerecht wird, so wird ihr der wegleitende Wert, den sie für die Forschungen auf diesem Gebiet gehabt hat, damit nicht genommen, und die Abweichungen von unseren Werten sind unter dem Gesichtspunkt der ganz andersartigen Methode relativ gering. Es ist auch zu berücksichtigen, daß die von uns ermittelten Konstanten k_1 und k_2, wie schon erwähnt, nicht bloß die Strömungswiderstände betreffen, sondern die Gesamtheit der dynamischen Widerstände umfassen, vor allem also auch die Deformationswiderstände. Diese sind aber, wie aus experimentellen Untersuchungen hervorgeht, bei bestimmter Strömungsgeschwindigkeit von etwa der gleichen Größenordnung wie die Strömungswiderstände. Der aus In- und Exspirationswerten gebildete Mittelwert für die Konstanten $k_1 = 1{,}73$ und $k_2 = 4{,}3$, weicht, wenn wir den Anteil der Deformationswiderstände berücksichtigen, von dem von *Rohrer* aufgestellten Wert relativ wenig ab.

Es taucht die Frage auf, ob die deduktiv gefundene Strömungsgleichung nicht jetzt auf induktivem Wege durch eine andere Formel ersetzt werden kann, die den genannten Erscheinungen besser gerecht wird. Das ist aber nicht der Fall. Wohl ließen sich für gefundene Kurven mit mathemathischen Methoden Formeln ableiten, die die gegebene Kurve darstellen würden. Einen Wert könnte eine solche Formel aber nur dann haben, wenn die Faktoren, welche, wie sich zeigte, nicht unwesentliche Abweichungen von der Strömungsgleichung bedingen, im einzelnen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ für sich bestimmbar wären. Das ist aber noch nicht der Fall.

Um an einem Beispiel den Einfluß pathologischer Verhältnisse zu zeigen, fanden sich bei einem 53jährigen Mann mit asthmatischer Bronchitis und leichtem Emphysem für gleiche Strömungsgeschwindigkeiten wie beim ersten Fall Druckdifferenzen, die die normalen Werte um das drei- bis vierfache übertrafen; z. B. bei einer Volumgeschwindigkeit von 500 ccm/Sekunde betrug die Druckdifferenz statt 1,1 cm H_2O im Inspirium 4,1 cm H_2O; und im Exspirium fand sich bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 300 ccm/Sekunde eine Druckdifferenz von 3,1 cm H_2O statt 1,4 cm (vgl. Abb. 10). Die treibende Kraft mußte hier also, trotzdem es sich um einen klinisch leichten Fall handelte, schon um das mehrfache größer sein, um eine gleiche Strömungsgeschwindigkeit

zu erzielen. Außerdem waren die maximalen Strömungsgeschwindigkeiten im Exspirium kaum halb so groß wie beim Normalen.

Was die Differenz zwischen Exspirium und Inspirium betrifft, so ist der Unterschied im Strömungswiderstand zwischen Exspirium und Inspirium beim normalen Individuum viel größer. Die pathologischen Kurven scheinen viel starrer fixiert.

Die Wölbung der Kurven ist unter pathologischen Verhältnissen geringer. Dieser Unterschied dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Widerstände der tieferen Luftwege in diesen Fällen eine viel größere Bedeutung haben als die der oberen. Da nun die letzteren nach *Rohrer* $^8/_{10}$ der gesamten Extrawiderstände ausmachen und damit entsprechend

Abb. 10. Pat. *F.* Strömungsdruckkurve eines Pat. mit leichtem Emphysem und Asthma bronch.
a) Exspirium (sämtliche Werte). *b*) Inspirium (sämtliche Werte).

dem quadratischen Glied die Krümmung bestimmen, muß dieser Einfluß um so mehr zurücktreten, je größer die Rohrwiderstände der tieferen Luftwege werden. Eine Erklärungsmöglichkeit ist auch die, daß der Dyspnoische zur Kompensation seine Glottis im Exspirium weniger verengert und so die Extrawiderstände vermindert.

Auch der Unterschied zwischen an- und absteigendem Schenkel tritt im zweiten Fall nicht so deutlich hervor. Ob das mit der inspiratorisch erweiterten Mittellage und der geringeren Elastizität der Lunge zusammenhängt, muß einstweilen dahingestellt bleiben.

Wenn auch das verarbeitete Material sehr klein ist und noch dringend der Erweiterung bedarf, so zeigen doch diese wenigen Untersuchungen, wie fruchtbar für die pathologische Physiologie der Atemmechanik die kombinierte Registrierung des Pneumotachogrammes und des Pleuradruckes ist.

II. Versuch einer Bestimmung der Strömungswiderstände auf unblutigem Wege.

Für die klinische Anwendung auf breiterer Basis wäre es natürlich von außerordentlichem Wert, wenn ein Urteil über die Strömungswiderstände in den Atemwegen ohne die für den Patienten unangenehme Pleuradruckmessung möglich wäre. Es zeigte sich, daß ein Maß für die Strömungswiderstände gegeben ist durch das Verhältnis der treibenden Kraft, d. h. des Alveolardruckes zur bestehenden Volumgeschwindigkeit der Atemluft.

Da die Volumgeschwindigkeit leicht bestimmt werden kann, besteht die Aufgabe darin, für die Messung des Alveolardruckes einen anderen Weg als den über den Pleuradruck zu finden. Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle betont, daß zwar auch unter dynamischen Verhältnissen in Lunge und Pleuraraum ein weitgehender Kräfte- und Spannungsausgleich nach *Rohrer* zustande kommt, daß aber doch zwischen dem Alveolardruck in peripheren und zentralen Lungenläppchen Unterschiede bestehen. Das, was wir schlechthin als Alveolardruck bezeichnen, ist also ein Mittelwert.

Nun ist zwar der Alveolardruck einer direkten Messung unzugänglich. Dagegen hat man schon öfters versucht, durch Messung des Seitendruckes an beliebigen Stellen der oberen Luftwege[1]), z. B. im Pharynx oder in der Trachea, wenigstens über einen gewissen Teil des Gesamtdruckabfalles Aufschluß zu erhalten. Dabei nahm man an, daß zwischen dem Teilabfall und dem Gesamtdruck Proportionalität bestehe. Das ist schon ein unzulänglicher Weg für die Erforschung der Verhältnisse beim gleichen Individuum, versagt aber für die vorliegenden Zwecke vollständig, wenn es sich darum handelt, bei verschiedenen Individuen mit pathologischen Veränderungen der Strömungswiderstände im nicht erfaßbaren zentralen Abschnitt der Luftwege Aufschluß über dieselben zu bekommen.

1. *Prinzip*: Wenn es möglich ist, den zwischen Alveolen und oberen Luftwegen bestehenden Druckunterschied wenigstens für kurze Zeit zum Ausgleich zu bringen, so kann man den Alveolardruck auf diese Weise der direkten Messung an der Peripherie zugänglich machen. Verschließt man auf der Höhe einer Atemphase für einen Bruchteil einer Sekunde die Atemwege, so muß es zum Ausgleich dieses Druckgefälles kommen. Da das Volumen des schädlichen Raumes der oberen Luftwege mit etwa 150 ccm recht klein ist gegenüber der großen Luftmenge (etwa 3 l), die in den Alveolen unter höherem bzw. niedrigerem Druck steht, sind nennenswerte Fehler durch den Druckausgleich an sich nicht

---

[1]) *Ewald*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **19**. 1879. — *Gad*, ebenda **19**. 1879. — *Wirz*, ebenda **199**. 1923.

zu befürchten. Sie ließen sich übrigens auf Grund der anatomischen Raumverhältnisse noch weitgehend rechnerisch reduzieren. Ist nun gleichzeitig die Volumgeschwindigkeit registriert, so wäre das Verhältnis zwischen ihr und der treibenden Kraft der direkten Messung zugänglich.

Diese Überlegungen haben uns dazu geführt, bei einigen Patienten und Gesunden (7), teils mit gleichzeitiger Registrierung des Pleuradruckes solche Bestimmungen des „Verschlußdruckes", wie wir den bei momentanem Verschluß der Atemwege gemessenen Seitendruck nennen wollen, vorzunehmen.

2. *Die Methodik* bestand darin, daß außer der Differentialkapsel für die Tachogrammkurve noch eine gewöhnliche *Frank*sche Spiegelkapsel zur Registrierung des Seitendruckes an den Pneumotachographen angeschlossen wurde (Abb. 11). Atmet der Patient durch den Tachographen, so wird in gewöhnlicher Weise die Strömungsgeschwindigkeit registriert, während die wesentlich unempfindlichere zweite Kapsel nur ein höchst unvollkommenes Bild der Strömungsgeschwindigkeit gibt. Denn wenn der Seitendruck auch vielfach zur Registrierung der Strömungsgeschwindigkeit benützt worden ist, so darf doch nicht vergessen werden, daß die Werte des Seitendruckes nicht nur abhängig sind von dem zufällig in der betreffenden Apparatur vorhandenen, peripher von der Abzweigungsstelle gelegenen Widerstand, sondern vor allem auch von dem Verhältnis dieses Apparatwiderstandes zu dem dauernd wechselnden zentralen Widerstand der Atemwege.

Abb. 11.
P. T. = Pneumotachograph. *D* = Differentialdruckkapsel mit Spiegel. *F* = Franksche Kapsel.

Wird nun z. B. während der maximalen und einigermaßen konstanten Strömungsgeschwindigkeit im Exspirium der Tachograph für einen Augenblick verschlossen, so hört die Strömung auf, die Druckdifferenz zwischen alveolarer und peripherer Luft gleicht sich aus, und, da auf beide Seiten der Differentialkapsel des Pneumotachographen der gleiche Druck wirkt, kehrt derselbe zur Null-Lage zurück. Dafür steigt infolge des Druckausgleiches der Druck in den oberen Luftwegen und im Seitendruckmanometer bedeutend an und bewirkt einen Ausschlag der nur einseitig diesem Druck ausgesetzten zweiten Kapsel. Der so registrierte Druck sei — um nichts zu präjudizieren — einfach als „Verschlußdruck" bezeichnet. Sobald der Verschluß wieder aufhört, wird die Differentialkapsel entsprechend dem alveolaren Druckgefälle die Strömungsgeschwindigkeit registrieren, während der Seitendruck annähernd zur Null-Linie zurückkehrt.

Der Verschluß des Tachographenrohres wurde mit der Hand vorgenommen. Um ohne Erschütterungen einen guten Verschluß zu bekommen, zieht man über die Hand einen Gummihandschuh. Der Moment des Verschlusses wird nach Leitung des Auges entsprechend den Ausschlägen des Lichtsignales auf dem Photokymographion gewählt. Es bedarf dazu einer gewissen Übung und Einstellung auf den Atemrhythmus der Versuchsperson. Ein Versuch, statt der Hand eine straff gespannte Gummimembran, die an einem längeren Griff befestigt war, zu benützen, fiel unbefriedigend aus. Sache weiterer Vervollkommnung der Apparatur wird es sein, einen mechanischen Verschluß zu verwenden, der rasch und für einstellbare Dauer von der Seite her die Luft gleichsam abschneidet, um Rückschläge der Luft in der Richtung der Handbewegung zu vermeiden. Sehr geeignet schien dazu ein photographischer Lamellenverschluß, der aber nicht luftdicht genug schließt.

3. *Wertung der Kurven.* Um den so gemessenen Verschlußdruck verwerten zu können, müssen wir uns vor allem Klarheit darüber verschaffen, welchen Wert derselbe eigentlich darstellt.

Dafür eignet sich am besten die Betrachtung des Verschlußdruckes bei verschiedener Verschlußdauer. Es seien zwei Extreme angenommen: Die Verschlußdauer, z. B. während des Exspiriums, sei zunächst außerordentlich klein, sagen wir $^1/_{1000}$ Sekunde. Der Druck im peripheren Teil des Tachographen wird nach Einsetzen des Verschlusses ansteigen und wesentlich höhere Werte erreichen wie bei freier Öffnung. Zu einem Druckausgleich kann es aber in dieser Zeit bei weitem nicht kommen, da die Strömungswiderstände der Atemwege usw. verzögernd auf denselben wirken. Störungen dagegen durch sekundäres Eingreifen reflektorischer Vorgänge sind in dieser Zeit nicht zu befürchten.

Als anderes Extrem sei eine Verschlußdauer von einigen Sekunden angenommen. Das Druckgefälle zwischen zentralen und peripheren Atemwegen kann sich während dieser Zeit vollständig ausgleichen. Ja noch mehr, die Werte, die jetzt registriert würden, hätten nichts mehr zu tun mit den dynamischen Druckverhältnissen, sondern würden die Summe der statischen elastischen und muskulären Kräfte von Lunge und Thoraxwand darstellen, entsprechend der derzeitigen Dehnungslage

$$\sum (p_{el} + p_{\text{musc}}) = p_{\text{el pulm}} + p_{\text{el thor}} + p_{\text{musc}}.$$

Der gemessene Wert wäre ein rein statischer und für die Beantwortung der vorliegenden Fragen nicht zu gebrauchen. Wenn diese statischen Werte in anderem Zusammenhange auch sicher klinisches Interesse haben, so wären die Messungen für diesen Zweck doch wenig brauchbar, weil sie durch reflektorische Vorgänge entstellt werden. Denn bei so langer Behinderung der Atmung werden durch Atemreflexe aktive Kräfte in Tätigkeit gesetzt, die ihrerseits die Druckverhältnisse in unberechenbarer Weise verändern.

Soll der Verschlußdruck für unsere Fragestellung Wert haben, so muß die Verschlußdauer zwischen diesen zwei Extremen die Mitte halten und so gewählt sein, daß einerseits das Druckgefälle in den Atemwegen sich vollständig ausgleichen kann, andererseits das statische Kräftegleichgewicht noch nicht eingetreten ist, und auch Atemreflexe noch nicht störend eingreifen. Entsprechen nun unsere Kurven diesen Anforderungen?

Betrachten wir eine solche Verschlußkurve (Abb. 12), bei der der Verschluß 0,2—0,3 Sekunden dauert, so fällt zunächst auf, wie das Tachogramm nach Aufhören des Verschlusses sofort wieder auf dem gleichen Niveau fortfährt, wie wenn kein Unterbruch der Strömung stattgefunden hätte. Die Strömungsgeschwindigkeit ist nach Aufhören des Verschlusses die gleiche geblieben. Das wäre aber nicht möglich, wenn die dynamischen Druckverhältnisse sich inzwischen geändert hätten. Während der Zeit des Unterbruches ist der Seitendruck anfangs steil, nachher langsamer, fast asymptotisch — nach etwa $^1/_5$ Sekunde — bis zu einem gewissen maximalen Niveau angestiegen. Diesen Wert haben wir einstweilen als „Verschlußdruck" bezeichnet. Dauert der Verschluß länger, so sinkt meistens der Verschlußdruck wieder ab, und dement-

Abb. 12. Verschlußdruck = *V. Dr.* und Pneumatachogramm = *P.T.* (Links und oberhalb der 0-Linie = *oL.* Exspirium, rechts und unten Inspirium.

sprechend findet die Fortsetzung des Tachogramms nach Aufhören des Verschlusses auf einem niedrigeren Niveau statt. Einem sinkenden Verschlußdruck entspricht also eine geringere Strömungsgeschwindigkeit.

Findet der Unterbruch nicht auf der Höhe der Atemphase, bei gleichmäßiger Strömungsgeschwindigkeit statt, sondern z. B. im langsam abfallenden Schenkel einer Exspirationsphase, so entspricht der Verlauf des Tachogramms nach Aufhebung des Verschlusses meist seinem Verlauf vor dem Verschluß, und die Kurve fällt mit gleicher Neigung weiter ab (Abb. 13). Es sieht fast so aus, als ob man ein gewöhnliches Tachogramm entzweigeschnitten und die Stücke in einem gewissen Abstand nebeneinander aufgeklebt hätte, oder auch, als wäre die Tachogrammkurve auf eine gewisse Strecke hin ausgewischt worden. Die Dauer einer Atemphase wird meist etwas verlängert.

Durch den plötzlichen Verschluß sollte es eigentlich infolge der Trägheit der bewegten Massen zu einer Schleuderzacke in der Verschlußkurve kommen, indem durch den plötzlichen Anprall der Verschlußdruck sofort auf sehr hohe Werte

ansteigen und erst allmählich zur Norm abfallen würde. Interessanterweise werden solche Schleuderzacken an der Verschlußkurve nicht beobachtet. Läßt man dagegen aus einem kleinen Spirometer Luft durch den Tachographen strömen, so kommt es zu lange anhaltenden, schwach gedämpften Sinusschwingungen der Verschlußdruckkurve. Die Luftmasse im Spirometer gerät in Eigenschwingungen, während die vielfache dichotome Aufteilung des Bronchialbaumes solche verhindert.

Diese hochentwickelte Dämpfung der Atemwege ist natürlich für die Physiologie der Sprache von größter Bedeutung. Denn der plötzliche Verschluß der Glottis würde sofort die Eigenschwingungen der Atemwege in einer Weise in Gang setzen, daß die Sprache dadurch verunmöglicht würde. Es soll an anderer Stelle näher darüber berichtet werden.

Abb. 13. Verschlußdruck = *V.Dr.* während eines langsam abfallenden Exspiriums aufgenommen.

Diese Dämpfung der Atemwege ist also eine wesentliche Vorbedingung für die Verwendung der Verschlußdruckkurve.

Um dem Einwand, daß der Verschlußdruck ein rein statischer Wert sei, noch weiter entgegenzutreten, seien statische und dynamische Druckverhältnisse noch näher betrachtet.

Die normale Exspirationslage entspricht im großen und ganzen der statischen Normallage, bei der die elastischen Kräfte von Lunge und Brustwand im Gleichgewicht stehen. Der Alveolardruck ist in diesem Fall gleich dem Atmosphärendruck.

Die Atemlagen, in denen der Verschluß der Atemwege vorgenommen wird, sind nun, statisch betrachtet, alle inspiratorische Dehnungslagen. Da der Verschluß etwa in der Mitte des Inspiriums und in der Mitte des Exspiriums vorgenommen wird, werden für beide Phasen die Druckwerte bei fast derselben Dehnungslage gemessen. Einer inspiratorischen Dehnungslage entspricht statisch, bei verschlossenen Luftwegen, ein positiver Alveolardruck. Wären die Verschlußdruckwerte nun statische Werte, so müßten dieselben stets positiv sein, gleichgültig, ob es sich um In- oder Exspirium handelt, und könnten auch quantitativ bei normaler Atmung keine bedeutenden Unterschiede zeigen. Das ist aber nicht

der Fall. Vielmehr sind inspiratorisch die Werte immer negativ, und zwar um so mehr, je größer bei der gleichen Versuchsperson die Strömungsgeschwindigkeit ist. Das spricht mit aller Entschiedenheit für die vorwiegend dynamische Natur der gemessenen Werte.

Für die Brauchbarkeit des Verschlußdruckes ist nun von großer Wichtigkeit die Beziehung desselben zur Strömungsgeschwindigkeit. Es wurden bei derselben Versuchsperson zunächst bei oberflächlicher, dann bei zunehmend tieferer und rascherer Atmung der Verschlußdruck gemessen und die Beziehungen zwischen Strömungsgeschwindigkeit und Verschlußdruck festgestellt. Zunächst zeigte sich, daß der Verschlußdruck sowohl im Exspirium wie im Inspirium mit steigender Strömungsgeschwindigkeit wächst, gemessen in einem Bereich von 400—1200 ccm Strömungsgeschwindigkeit pro Sekunde.

Des Weiteren zeigte sich hierbei, daß im Inspirium für die gleiche Strömungsgeschwindigkeit höhere Druckwerte erforderlich waren wie im Exspirium. Ferner nimmt der Druck im Inspirium mit steigender Strömungsgeschwindigkeit rascher zu wie im Exspirium. Eine Erklärung für dies Verhalten wurde zunächst darin gesucht, daß undichtes Anliegen der Maske, das sich besonders während der Exspiration geltend machen mußte, Fälschungen in der Registrierung des Verschlußdruckes verursachen konnte. Aber erstens müßten solche Störungen sich auch an der Tachogrammkurve geltend machen, und ferner fielen die Resultate bei Verwendung eines dicht abschließenden Mundstückes ähnlich aus wie bei Benützung der Maske. Worauf dies paradoxe Verhalten des Verschlußdruckes im In- und Exspirium beruht, wird weiter unten auseinandergesetzt werden.

Falls der Verschlußdruck tatsächlich für die Beurteilung der Strömungswiderstände als Maßstab verwendet werden kann, so müßte sich die Beeinflußbarkeit des Verschlußdruckes durch Strömungswiderstände besonders deutlich bei künstlicher Erhöhung der Strömungswiderstände zeigen. Nach Beendigung eines auf gewöhnliche Weise vorgenommenen Versuches wurde vor den Pneumotachographen ein *Zusatzwiderstand* vorgeschaltet, der aus einem Glasrohr von 25,5 cm Länge und 0,64 cm Weite bestand.

Bestimmt man für dieses Glasrohr die Zahlenkonstanten der Strömungsgleichung ($p = k_1 V + k_2 V^2$), so ergibt sich für $k_1 = 2{,}03$, während $k_2 = 0{,}025$ beträgt und demnach die Extrawiderstände (Querschnittsänderungen an den Enden des Rohres) wie zu erwarten belanglos sind. Der Größenordnung nach entspricht dieses Glasrohr, von den Extrawiderständen abgesehen, also etwa dem Strömungswiderstand der normalen Atemwege.

Die bei der gleichen Versuchsperson sofort anschließend mit diesem Zusatzwiderstand vorgenommenen Messungen zeigten in- und exspiratorisch eine bedeutende Zunahme der Verschlußdruckwerte, im Verhältnis zu den ohne Zusatzwiderstand auf gleiche Strömungsgeschwindigkeit bezogenen Druckwerten. Auch diese Beeinflussung wäre unmöglich, wenn der Verschlußdruck ein vorwiegend statischer Wert wäre. Auch hier wurde wieder mit verschiedener Strömungsgeschwindigkeit geatmet; und die Beziehung zwischen Verschlußdruck und Strömungsgeschwindigkeit zeigte, graphisch dargestellt, noch eine viel deutlichere Gesetzmäßigkeit mit geringerer Streuung wie ohne Zusatzwiderstand.

Auch mit Zusatzwiderstand waren inspiratorisch zur Erzielung der gleichen Strömungsgeschwindigkeit wieder größere Druckwerte nötig wie exspiratorisch.

Während die Kurve inspiratorisch fast geradlinig verläuft, zeigte die exspiratorische Kurve eine deutliche Krümmung, indem auch hier, wie bei der Beziehung von Pleuradruckdifferenz zu Strömungswiderstand, die Extrawiderstände sich exspiratorisch (Glottiseinfluß) mehr geltend machten.

Ein Faktor, der nur dynamisch, aber nicht statisch eine Rolle spielt, ist die auch im *Poiseuille*schen Gesetz berücksichtigte *Viscosität* des strömenden Mediums, in unserem Falle *der Luft*, und ihre Beziehung zum Strömungsdruck. Bei der gleichen Versuchsperson wurde nun hintereinander der Verschlußdruck in der pneumatischen Kammer zunächst bei gewöhnlichem Barometerdruck, dann bei einem Überdruck von 300 mm Quecksilber, anschließend bei einem Unterdruck

Abb. 14. Gleichzeitige Registrierung von Pneumotachogramm = *P.T.*, dynam. Pleuradruck = *Pl.Dr.* und Verschlußdruck = *V. Dr.* (Links unter der 0-Linie Inspirium, rechts oben Exspirium.)

von 170 mm Hg und schließlich wieder bei Normaldruck gemessen. Sowohl in- wie exspiratorisch war der Verschlußdruck bei 300 mm Überdruck deutlich erhöht und bei 170 mm Unterdruck niedriger wie bei Normaldruck. Auf die Bedeutung dieses Befundes wird an anderer Stelle eingegangen werden. Diese Festlegungen können aber in dem jetzigen Zusammenhang als weiteres Moment für die dynamische Bedeutung des Verschlußdruckes gelten, denn sie zeigen, wie der Verschlußdruck mit zunehmender und abnehmender Viscosität der Atemluft steigt und fällt. Zwar wird die Viscosität der Luft an sich nach *Maxwell* durch Druckänderung nicht direkt beeinflußt, wohl aber durch Änderung der Dampfspannung, wie *Rohrer*[1]) gezeigt hat.

Damit dürfte kein Zweifel mehr weder an der vorwiegend dynamischen Natur des Verschlußdruckes noch an seiner gesetzmäßigen Beziehung zum Strömungswiderstand bestehen.

---

[1]) l. c.

Die weitere Frage, die sich daraus ergibt, ist die, welche Beziehung der Verschlußdruck zu den bekannten dynamischen Kräften, besonders dem Alveolardruck, hat. Wir versuchten zu diesem Zwecke quantitative Beziehungen zwischen den verschiedenen Größen zu gewinnen, indem neben Verschlußdruck und Tachogramm gleichzeitig noch der Pleuradruck registriert wurde (Abb. 14). Es handelt sich um den gleichen Patienten, der die pathologische Steigerung der Strömungswiderstände zeigte (vgl. Abschnitt I).

Abb. 15. Beziehung zwischen Verschlußdruck und Pleuradruck während der Inspirationsphase. ——— Verschlußdruck. – – – – Pleuradruck.

Bei der Vergleichung von Verschlußdruck und Pleuradruck fällt zunächst die wichtige Tatsache auf, daß der Pleuradruck ohne merkbare Verzögerung, selbst bei einer Registriergeschwindigkeit von 40 mm pro Sekunde, jede Schwankung im Verschlußdruck sofort mitmacht. Wie genau der Parallelismus zwischen Verschlußdruck und Pleuradruck ist, zeigen Abb. 15 und 16. Während der Verschlußzeit fallen im Exspirium (Abb. 16) sogar beide Kurven zusammen; im Inspirium (Abb. 15) zeigt sich auch ein deutlicher Parallelismus, aber mit einer Parallelverschiebung von etwa 4,5 cm. Der Pleuradruck reagiert auf den Verschluß so, daß er im Inspirium entsprechend negativer, im Exspirium positiver wird. Trotz der zwischengeschalteten Pleura findet ein Ausgleich der Kräfte außerordentlich rasch statt. Es zeigt dies wieder die Richtigkeit der Ansicht von *Rohrer*, der diesen raschen Druckausgleich wiederholt

Abb. 16. Beziehung zwischen Verschlußdruck und Pleuradruck während des Exspiriums. ——— Verschlußdruck. – – – – Pleuradruck.

betont und in dieser Beziehung die Lunge mit einer idealen Flüssigkeit verglichen hat, in welcher sich Druckschwankungen sofort allseitig fortpflanzen[1]). Diese Tatsache scheint uns viel zu wenig gewürdigt zu werden und hat schon oft zu falschen Vorstellungen von der Dynamik des Atemvorganges geführt. Selbstverständlich treten während der Atmung Beanspruchungen der Elastizität in verschiedenem Maße auf, aber die leichte Verschieblichkeit der Pleurablätter sorgt sofort dafür, daß durch Gleitbewegungen wieder ein Ausgleich geschaffen wird, wobei das geringe spezifische Gewicht der Lunge unterstützend wirkt. Die früheren Anschauungen von großen Differenzen im Pleuradruck je nach der topographischen Lage sind in diesem Umfang wohl nicht mehr haltbar, wie sie z. B. von *Roth*[2]) angegeben wurden, der am toten Tier, und zwar *zeitlich nacheinander*, Druckmessungen an verschiedenen Stellen des Pleuraraumes vornahm. Die gleichzeitig an verschiedenen Stellen der Pleurahöhle am lebenden Tier vorgenommenen Messungen von *Rohrer* und *Wirz*, sowie die Arbeiten von *Rohrer* sprechen gegen größere Unterschiede.

Für ungleichen Druck im Pleuraraum und damit verschiedene Retraktionskraft scheint noch am meisten die vielfach entgegen dem spezifischen Gewicht erfolgende Verteilung der Luft bei kleinem Pneumothorax (Ansammlung in den unteren seitlichen Partieen), sowie gewisse Erscheinungen bei der Verteilung von Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraraum zu sprechen. Demgegenüber sei hier mit Nachdruck auf das Gesetz der *kürzesten Linie* hingewiesen, das zur Erklärung dieser Erscheinungen viel zu wenig berücksichtigt worden ist. Eine elastische Membran, die überall gleichmäßig gespannt, sich einer unregelmäßig konfigurierten Oberfläche anpassen muß, zieht sich beim Nachlassen der Spannung von den Ausbuchtungen natürlich am meisten zurück, d. h. sie sucht die kürzeste Linie einzunehmen, ohne daß daraus auf eine lokal erhöhte Spannung, bezw. Retraktionskraft geschlossen werden darf. Dies gilt auch für die sonst nur mit Hilfe lokaler Spannungsdifferenzen erklärbare Verteilung von Gas und Flüssigkeit im Pleuraraum, aber natürlich nur solange, wie wir uns im Gebiet der vollkommenen Elastizität befinden. Bei stärkerer Entspannung ist, abgesehen von dem Einfluß hydrostatischer Momente, selbstverständlich auch die Eigenkonfiguration der Lunge mit zu berücksichtigen.

Die Beziehungen, die zwischen dem Verschlußdruck, dem Pleuradruck und dem von uns gesuchten Alveolardruck bestehen, ergeben sich am besten an Hand von Beispielen, welche von dem oben besprochenen Pat. mit Asthma stammen.

Zunächst seien die Verhältnisse während der *Inspirationsphase* berücksichtigt (vgl. Abb. 15).

---

[1]) *Rohrer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 423 1916.

[2]) *Roth*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **4**, H. 4, 1926.

Unmittelbar vor der Unterbrechung der Luftströmung betrug in einem Fall der dynamische Pleuradruck —7,1 cm H_2O; der statische Pleuradruck war in diesem Moment (bestimmt nach der im ersten Teil auseinandergesetzten Methode) —2,1 cm H_2O. Aus diesen beiden Größen berechnet sich der Alveolardruck nach der Gleichung $p_{pl} = p_{el} + p_{alv}$ auf —5,0 cm H_2O. Der Verschlußdruck betrug hingegen —5,7 cm H_2O. Diese Differenz von 0,7 cm zwischen Verschlußdruck und gesuchtem Alveolardruck ist darauf zurückzuführen, daß während der Verschlußzeit die durch Muskelkräfte bewirkte Erweiterung des Brustkorbes andauerte, was daran zu erkennen ist, daß während des Verschlusses der dynamische Pleuradruck auf —10,2 cm H_2O sank. Damit einhergehend mußte auch eine Abnahme des Alveolardruckes während der Verschlußzeit stattfinden, welche sich in dem relativ zu hohen Wert des Verschlußdruckes geltend macht. Das Beispiel zeigt, daß für die Inspirationsphase die Abweichung des Verschlußdruckes von dem berechneten Alveolardruck nicht sehr groß ist, und daß der Verschlußdruck tatsächlich zur Bestimmung der Strömungswiderstände in den Atemwegen verwendet werden kann.

Ganz anders liegen die Verhältnisse während der *Exspirationsphase* (vgl. Abb. 16).

Der dynamische Pleuradruck betrug unmittelbar vor dem Verschluß: +0,5 cm H_2O, die elastische Retraktionskraft der Lunge (= statischer Pleuradruck): —3,9 cm H_2O, der daraus berechnete Alveolardruck: +4,4 cm H_2O. Der Verschlußdruck stieg im Maximum nur auf +2,6 cm H_2O, während gleichzeitig und parallel mit ihm der dynamische Pleuradruck fast denselben Wert (+2,7 cm H_2O) im Maximum erreichte. Der Verschlußdruck erreicht also bei weitem nicht den gesuchten Alveolardruck, stellt sich aber auf gleicher Höhe mit dem Pleuradruck ein.

Bei einem anderen Atemzug, von welchem die Kurve hier nicht wiedergegeben ist, betrug:

der dynamische Pleuradruck vor Verschluß	+2,4 cm H_2O,
der statische Pleuradruck	—7,5 cm H_2O,
der Alveolardruck demnach	+9,9 cm H_2O,
Der Verschlußdruck stieg nur bis	+6,5 cm H_2O,
der dynamische Pleuradruck während des Verschlusses auf	+5,1 cm H_2O.

Also auch hier wieder starkes Zurückbleiben des Verschlußdruckes gegenüber dem gesuchten Alveolardruck und Anstieg des Pleuradruckes während des Verschlusses.

Wenn wir, um eine Erklärungsmöglichkeit für dieses Verhalten zu geben, an dem raschen Druckausgleich zwischen Alveolen und Pleuraraum festhalten, so müssen wir annehmen, daß während der Verschlußdauer im Exspirium ein Anstieg auch des Alveolardruckes stattfindet, und zwar — da eine Änderung der elastischen Retraktionskraft der Lunge während dieser Zeit kaum eintreten wird — etwa in demselben Grade wie im Pleuraraum. Mit dem Ansteigen des Verschlußdruckes geht also eine Zunahme des Alveolardruckes einher — im ersten der angeführten Beispiele sogar um denselben Betrag von etwa 2,2 cm H_2O — so daß das Druckgefälle, das vor dem Verschluß zwischen Alveolen und oberen Luftwegen bestanden hatte, sich überhaupt nicht ändert, oder wie im zweiten Beispiele, nur unvollständig zum Ausgleich kommt. Die Beispiele zeigen jedoch deutlich die Abhängigkeit der Größe des

Verschlußdruckes von der Größe des Druckgefälles zwischen Alveolen und oberen Luftwegen, d. h. von der Größe des Alveolardruckes, dessen Beziehungen zu den Strömungswiderständen der Atemwege im ersten Teil der Arbeit auseinandergesetzt sind.

Ganz allgemein können wir vom Verschlußdruck aussagen, daß er ein absolutes Maß für die Größe des Alveolardruckes nicht abgibt, jedoch anschauliche Vergleichswerte liefert für Fälle mit normalen und pathologisch erhöhten Strömungswiderständen in den Atemwegen.

Um nun Vergleichswerte über die Strömungswiderstände zu bekommen, wurde für normale und pathologische Fälle der Verschlußdruck bestimmt und jeweils auf eine Strömungsgeschwindigkeit von 1 l umgerechnet.

Der Verschlußdruck betrug im Mittel bei 3 gesunden Vergleichspersonen im Inspirium 9,0, im Exspirium 9,7 cm. Die Werte schwankten im Inspirium von 8,3—10,2 und im Exspirium zwischen 7,95 und 12,9 cm.

Bei einem chronischen Asthma bronchiale (Pat. H., von dem oben die Pleuradruckkurve wiedergegeben ist) waren die Verschlußdruckwerte deutlich erhöht, und zwar im Inspirium auf 16,1, im Exspirium auf 14,8. Bei der Bestimmung des Verschlußdruckes wurde jeweilen das Mittel aus einer Reihe von Atemzügen berechnet. Bei einer Patientin mit chronischem Asthma bronch. und gleichfalls Dyspnoe schon in der Ruhe betrug der Verschlußdruck im Inspirium 15,3, im Exspirium 18,2 cm. Bei einer Patientin mit kardialer Dyspnoe und etwas altersstarrem Thorax mit leichtem Emphysem waren die Werte mit 10,0 cm im Inspirium und 13,1 cm im Exspirium noch innerhalb der normalen Grenzen. Die Erhöhung der Strömungswiderstände macht sich also auch in den Verschlußdruckwerten geltend, wenn die Unterschiede auch nicht so groß sind, wie sie nach den Resultaten der ersten Methode zu erwarten wären. Das ist darauf zurückzuführen, daß schon normalerweise der Verschlußdruck vielfach höher ist wie der Alveolardruck. Wenn es möglich wäre, dieses Plus für sich zu bestimmen und von dem Verschlußdruck (vielleicht als Konstante) abzuziehen, würde der Einfluß erhöhter Strömungswiderstände auch bei dieser Methode viel deutlicher in Erscheinung treten.

Um noch weiteren Einblick zu bekommen, wie es der Verschlußdruck an sich gestattet, wurde jeweilen sofort nachher der angegebene *Zusatzwiderstand* vorgeschaltet und mit ihm wiederum der Verschlußdruck pro Liter Strömungsgeschwindigkeit bestimmt. Da nun der Druck, der zur Überwindung der Strömungswiderstände nötig ist, damit bekannt war und außerdem der Druck, der der Summe der Widerstände in den Atemwegen und im Vorschaltwiderstand entspricht, bestimmt wurde, so läßt sich unter Vernachlässigung des quadratischen Gliedes,

der Widerstand in den Atemwegen als Vielfaches des Vorschaltwiderstandes ausdrücken, dessen Konstanten ($k_1 = 2{,}03$, $k_2 = 0{,}025$) ja bekannt sind.

$$W_x = \frac{p_1}{p_2 - p_1} \cdot W_2$$

(W_x = Widerstand der Atemwege; W_2 = Vorschaltwiderstand; p_1 = Verschlußdruck ohne Vorschaltwiderstand; p_2 = Verschlußdruck mit Vorschaltwiderstand.)

Bei Vorschaltung des genannten Zusatzwiderstandes steigt der Verschlußdruck bei den gesunden Versuchspersonen auf 23 cm im Inspirium und auf 16 cm im Exspirium. Daraus berechnet sich nach der obigen Formel der inspiratorische Widerstand zu 0,9 des Zusatzwiderstandes, der exspiratorische Widerstand zu 1,25 desselben.

Während für den Zusatzwiderstand das Verhältnis $\frac{p}{V} = k_1 = 2{,}03$ ist, ist, wenn die Extrawiderstände wegen ihrer Kleinheit vernachlässigt werden, würde sich für die obigen Werte der Strömungswiderstand in den Atemwegen für das Verhältnis $\frac{p}{V}$ im Inspirium ein Wert von $k_1 = 1{,}8$ und im Exspirium von $k_1 = 2{,}5$ ergeben, wobei die Extrawiderstände aber nicht berücksichtigt sind[1]). Durch den letzteren Umstand müssen diese Werte natürlich höher ausfallen, als wenn die Extrawiderstände außerdem für sich angegeben werden, was auch der Fall ist. Hatte sich doch bei der ersten Methode für k_1 im Inspirium ein Wert von 1,16 und im Exspirium von 2,35 ergeben. Die mit Hilfe des Verschlußdruckes und eines Zusatzwiderstandes gewonnenen Werte kommen also anscheinend der Wirklichkeit noch näher wie die von *Rohrer* auf Grund sorgfältiger anatomischer Ausmessung des gesamten Bronchialstammes gewonnenen Werte. Bei dem oben erwähnten Patinten H. mit chronischem Asthma bronch. betrug der Strömungswiderstand der Atemwege im Inspirium das 0,91fache und im Exspirium das 2,1fache des Zusatzwiderstandes, woraus sich für $k_1 = 1{,}8$ bzw. im Exspirium 4,3 ergibt. Entsprechend der exspiratorischen Dyspnöe ist also auch die Konstante erhöht. Bei der gleichfalls schon erwähnten Patientin mit Asthma ergab sich für das Inspirium $k_1 = 2{,}3$, für das Exspirium 2,6. Eine Erklärung, warum in diesem Fall die Werte nur so wenig erhöht sind, ist noch nicht möglich, und es sind weitere Untersuchungen an größerem Material nötig. Aus äußeren Gründen ist die Weiterführung der Untersuchungen jedoch zur Zeit nicht möglich.

Beim Dyspnoischen zeigte sich ferner eine sehr interessannte Erscheinung. Während die Atmung beim Normalen im Inspirium nach

---

[1]) Wenn es gelingt, den Verschlußdruck bei verschiedener Strömungsgeschwindigkeit, aber an sich doch gleichmäßiger Atmung zu registrieren, steht übrigens prinzipiell einer Bestimmung auch der Extrawiderstände für sich mit Hilfe des Verschlußdruckes nichts im Wege.

dem Verschluß fast mit der gleichen Strömungsgeschwindigkeit weiterfährt wie vorher, setzt beim Dyspnoischen sehr rasch ein Atemreflex ein, indem er zum Exspirium übergeht. Die Erregbarkeit des Atemzentrums scheint also gesteigert zu sein.

Trotzdem das Material noch klein ist und die Methode noch des weiteren Ausbaues bedarf, läßt sich schon jetzt sagen, daß die Methode des Verschlußdruckes, besonders in Verbindung mit einem Zusatzwiderstand, interessante Aufschlüsse über die Strömungswiderstände bei stenosierten Atemwegen verspricht. Durch die Belastung mit einem bekannten Zusatzwiderstand ist also eine Funktionsprüfung der Atemwege möglich.

Zusammenfassung.

1. Es werden 2 Methoden angegeben, um einen quantitativen Einblick in die Strömungswiderstände der Atemwege des Menschen zu erhalten.

2. Die 1. Methode beruht auf der gleichzeitigen optischen Registrierung des Pleuradruckes und der Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft (Pneumotachogramm). Auf Grund der dynamischen Beziehungen der Atemkräfte läßt sich für jeden Augenblick nicht nur der dynamische Pleuradruck, sondern auch der statische und — aus der Differenz beider — die Größe der an der Lungenoberfläche dynamisch wirksamen Kräfte angeben, und somit ein Maß für die bei der Atmung auftretenden Strömungs- und Deformationswiderstände in den Atemwegen gewinnen.

3. Um klinisch auf weiterer Basis ein Urteil über die Strömungswiderstände zu bekommen, wird mit einer 2. Methode versucht, auch auf unblutigem Wege das die Widerstände in erster Linie charakterisierende Verhältnis des Alveolardruckes zu der gleichzeitig bestehenden Strömungsgeschwindigkeit zu bestimmen. Es wird zu diesem Zweck außer der Strömungsgeschwindigkeit auch noch der Druck gemessen, der bei kurzdauerndem Verschluß der Atemwege in diesen entsteht. Dieser peripher leicht registrierbare Druck steht in quantitativer Beziehung zum Alveolardruck. Das Verhältnis dieses Verschlußdruckes zur Strömungsgeschwindigkeit gibt ein relatives Maß für die Strömungswiderstände.

Durch Kombination der Methode des Verschlußdruckes mit einer Belastung der Atemkräfte durch Vorschaltung eines bekannten Zusatzwiderstandes ist eine Funktionsprüfung der Atmung möglich.

4. Als Resultate ergeben sich bei der 1. Methode:

a) Der Strömungswiderstand ist schon normalerweise im Exspirium bedeutend größer als im Inspirium. Es wird diese Differenz auf eine Kompression bzw. Dilatation der feineren Bronchien durch das intrapulmonale Druckgefälle erklärt.

b) Die durch Kaliberschwankungen und Richtungsänderungen bedingten Extrawiderstände der Atemwege sind im Exspirium meist

stärker ausgeprägt als im Inspirium, was wohl auf die exspiratorische Verengerung der Glottis zu beziehen ist.

c) Bei gleicher Strömungsgeschwindigkeit ist der Strömungswiderstand im an- und absteigenden Schenkel einer Atemphase ein verschiedener. So ist bei noch zunehmender Strömungsgeschwindigkeit im Exspirium der Widerstand geringer als bei abnehmender Geschwindigkeit. Umgekehrt, ist im Inspirium der Widerstand bei zunehmender Strömungsgeschwindigkeit meist größer als bei abnehmender. Wahrscheinlich beruht diese Erscheinung auf der verschiedenen Dehnungslage der Lungen.

d) Durch die graphische Darstellung der Beziehung zwischen Strömungsgeschwindigkeit und Alveolardruck ist die Möglichkeit gegeben, für die einzelne Atemphase ein Leistungsdiagramm bzw. durch Integration ein Arbeitsdiagramm zu gewinnen. Danach scheint die Arbeit während des Inspiriums eine kleinere wie im Exspirium zu sein.

e) Aus dieser mannigfaltigen Beeinflussung der Strömungswiderstände durch Dehnungslage der Lungen, intrapulmonale Druckdifferenzen, Richtung der Luftströmung, ergibt sich, daß eine genaue zahlenmäßige Formulierung der Widerstände in den Atemwegen durch einen einzelnen Wert nicht möglich ist. Auch die Darstellung durch eine Formel, wie dies *Rohrer* in seiner Strömungsgleichung versucht hat, kann den Verhältnissen nur in erster Annäherung Rechnung tragen.

f) Unter pathologischen Verhältnissen kann der Strömungswiderstand bis zum Mehrfachen erhöht sein.

5. Die Resultate der 2. Methode können naturgemäß die komplizierten Verhältnisse nicht so genau darstellen wie die erste.

Der Verschlußdruck ist schon normalerweise im Inspirium, auf gleiche Strömungsgeschwindigkeit bezogen, etwas größer als im Exspirium. Bei Stenosierung der Atemwege sind die Werte bedeutend gesteigert; durch Vorschaltung eines entsprechend gewählten Zusatzwiderstandes wird der Verschlußdruck in- und exspiratorisch bei gesunden Vergleichspersonen um etwa den gleichen Wert erhöht. Da zwischen dem Widerstand der Atemwege und dem Zusatzwiderstand ein bestimmtes Verhältnis besteht, kann man annehmen, daß der normale Atemwiderstand von der gleichen Größenordnung ist wie der Zusatzwiderstand.

Bei Stenosierung der unteren Luftwege ist der Verschlußdruck ohne Zusatzwiderstand schon erhöht. Mit Zusatzwiderstand ist er noch wesentlich höher wie beim Normalen.

Der Dyspnoische zeigt nach Eintreten des Verschlusses bei der Bestimmung des Verschlußdruckes ein viel rascheres Einsetzen der Atemreflexe als Reaktion auf die Behinderung der Atmung als der Gesunde.

Vergleichsweise läßt sich der Widerstand der Atemwege als Vielfaches eines bekannten Zusatzwiderstandes ausdrücken.

(Aus der 1. Medizinischen Klinik der Charité. — Direktor: Geh.-Rat *His.*)

Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Gicht.

Von

Dr. F. Heydkamp.

(Eingegangen am 18. Mai 1926.)

Gudzent hat mit seinen Mitarbeitern *Wille* und *Keeser* in dieser Zeitschrift Band 90, Heft 3/4, und Band 94, Heft 1/3, experimentelle Studien zur Pathogenese der Gicht veröffentlicht und in Band 99, Heft 1/3, unter historisch-kritischer Beleuchtung des Harnsäureproblems Einwendungen gegen seine Anschauung widerlegt. Ich nehme Bezug auf diese Arbeiten und verweise auch auf die dort angegebene Literatur. In den folgenden Versuchen wurde die Frage, ob die Harnsäure wirklich das Endprodukt des Purinstoffwechsels beim Menschen ist, wie *Gudzent*, *Thannhauser* u. a. annehmen, einer erneuten Prüfung unterzogen.

Zwar hat *Brugsch*, der Mitarbeiter von *Schittenhelm*, seine Anschauungen, daß die Harnsäure durch ein urikolytisches Ferment abgebaut wird, anscheinend aufgegeben. *Schittenhelm* hält jedoch noch daran fest. Infolgedessen ist eine Nachprüfung notwendig. Von Verfütterungsversuchen mit Vorstufen der Harnsäure war naturgenäß ein Resultat nicht zu erwarten, da die Harnsäure, wie *Steudel* festgestellt hat, im Dünndarm einer Zerstörung unterliegt. Es bleibt also zur Lösung dieser Frage nur der parenterale Weg übrig. In früheren Versuchen sind neben Harnsäure und Mononatriumurat das Xanthin und Hypoxanthin sowie das Adenosin und Guanosin verwandt worden. Es erschien mir ausichtsvoll, Umschau nach einem Körper zu halten, der noch eine höhere Vorstufe der Harnsäure ist als das Adenosin und Guanosin. Dieser Körper schien mir gegeben in dem von *Steudel* und *Peiser*[1]) dargestellten tertiären guanylsauren Natrium und adenylsauren Natrium. Es handelt sich hier um einen chemisch reinen, krystallinischen Körper, der eine quantitative Auswertung gestattet.

[1]) *Steudel* und *Peiser:* Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 108.

Versuchsanordnung.

Die Stoffwechseluntersuchungen wurden an 2 Patienten der 1. Mediz. Klinik in der Charité, einem Falle von leichtem postencephalitischem Zustand und einem Falle von leichter Incontinentia urinae angestellt. Weiter haben sich mir 3 Kollegen zur Verfügung gestellt. Ein weiterer Versuch war ein Selbstversuch. Die Kost für diese Versuchspersonen war nach folgenden Gesichtspunkten zusammengestellt: *Sie war purinfrei, täglich in derselben kalorischen Menge, in gleicher Zusammensetzung und mit gleichem Stickstoffgehalt.* In Anlehnung an die Kost von *Frank* und *Schittenhelm* bei ihren Versuchen war der Speisezettel folgender:

Morgens: 250 ccm Milch, 1 Semmel mit Butter.

Vormittags: $^1/_2$ Pfund Obst.

Mittags: eine Mehlspeise aus 100 g Weizenmehl, 150 ccm Milch, 3 Eiern, 50 g Butter. Dazu 200 g Kompott.

Nachmittags: $^1/_2$ Pfund Obst, 1 Semmel mit Butter, 1 Tasse dünnen Kaffee.

Abends: ein Brei aus 50 g Weizenmehl oder Grießmehl und $^3/_4$ l Milch, außerdem 2 Eier, die mit weiteren 20 g Butter zubereitet waren.

Die Kost enthilt also 98,6 g Eiweiß, 176,1 g Fett und 357 3 g Kohlenhydrate. Insgesamt 3500 Calorien.

Ihr Stickstoffgehalt ist nach Stickstoffanalysen, wie ich für Milch, Eier und Mehlspeisen ausführte, 13,7 g. Die vorstehenden nach den Tabellen von *Heiser* errechneten Werte sind vielleicht etwas zu hoch.

Durchfälle sind bei keiner der Versuchspersonen eingetreten, wenn auch von allen über ein gewisses Völlegefühl und über leichten Meteorismus geklagt wurde.

Methodik.

Die Blutharnsäurebestimmungen wurden nach der Angabe von *Mandel* und *Steudel* in ihren „minimetrischen Blutuntersuchungen" mit dem Verfahren von *Folin* bestimmt. Die Enteiweißung des Blutes wurde mit Phosphorwolframsäure und $^2/_3$ n-Schwefelsäure vorgenommen. Die Ablesungen wurden colorimetrisch mit dem Apparat von *Dubosque* ausgeführt. Im Urin wurde der Stickstoff nach *Kjeldahl* bestimmt. Die Phosphorsäure bestimmte ich titrimetrisch mit Uranylacetat. Für die Urinharnsäurebestimmungen habe ich das gleiche Verfahren, wie für die Bestimmung der Blutharnsäure angewandt.

Das guanlysaure Natrium mußte zur intravenösen Injektion mit Essigsäure (10%) neutralisiert werden. Es geht dabei in das sekundäre Natriumsalz über. Die Injektion erfolgte als Lösung von 1—2 g guanylsaurem Natrium in 20 ccm Wasser. Die Lösung wurde bis 90° erhitzt, dann langsam abgekühlt und körperwarm injiziert. Bei dieser Art der Lösung fallen die Salze nicht aus.

Die Vorperiode wurde so lange ausgedehnt, bis die Versuchspersonen im Stickstoffgleichgewicht waren.

Die beiden ersten Versuche, die an den angeführten 2 Patienten der Klinik angestellt worden waren, verliefen nicht einwandfrei. Die Werte waren in allen Phasen so unregelmäßig, daß trotz aller Aufsicht heimlich andere Nahrung wie die vorgesehene genossen sein muß. Ich gebe also die Resultate nicht wieder.

Den 3. Versuch nahm ich an mir selbst vor. Zur Anamnese bemerke ich, daß ich 27 Jahre alt bin, außer zweier Kriegsverwundungen nicht krank war, auch jetzt keinerlei Beschwerden habe. Körpergewicht 68 kg, Größe 1,74 m.

Der Versuch verlief störungslos. Irgendwelche unangenehmen subjektiven Erscheinungen habe ich nicht empfunden.

Injektion von 1 g guanylsaurem Natrium intravenös.

Vorperiode.

	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	N	U
	1000	1020	1,750	5,586	0,457
	700	1022	2,275	9,105	0,312
	350	1028	1,187	4,973	0,182
	600	1027	1,560	9,854	0,192
	800	1020	2,348	10,370	0,186
Durchschnitt der Vorperiode			1,698	8,714	0,187

Versuch.

	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	N	U
1. Tag	720	1028	1,845	8,253	0,238
2. Tag	820	1030	3,579	13,868	0,870
3. Tag	810	1020	1,629	9,106	0,444
4. Tag	500	1028	2,085	8,953	0,560

Die Durchschnittsharnsäureausscheidung pro Tag der 3tägigen Vorperiode beträgt 0,187 g.

Nach der Injektion wurden am 1. Tage 0,051 g, am 2. Tage 0,683 g, zusammen 0,734 g Harnsäure über den Vorperiodenwert ausgeschieden. Mithin werden 178% über die durch Rechnung zu erwartende Menge von 0,4125 g Harnsäure ausgeschieden.

Auch am 3. und 4. Tage hält die Mehrausscheidung noch an. Die Blutharnsäurewerte liegen zwischen 2,107 mg der Vorperiode und 1,597 mg-% nach 24 Stdn.

Die Durchschnitts-Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung beträgt

8,714 g N und 1,698 g P_2O_5.

Am 1. Tage des Versuchs sind die Werte kaum verändert. Dagegen findet sich am 2. Tage eine so starke Mehrausscheidung, und zwar von

5,154 g N und 1,9 g P_2O_5,

daß sie weit über die Menge hinausgeht, die von der Umsetzung des guanylsauren Natriums zu erwarten ist. Am 3. und 4. Tage sind die Werte wieder in Übereinstimmung mit den Werten der Vorperiode.

Der 4. Versuch wurde an einem Kollegen durchgeführt. Zur Anamnese ist zu sagen, daß er 23 Jahre alt ist. Sein Körpergewicht ist 53,5 kg, Größe 1,70. Besondere Erkrankungen hat er nicht gehabt. Auch fühlt er sich wohl.

Der Versuch verlief auch hier störungslos; unangenehme Erscheinungen hat er nach der Injektion nicht bemerkt.

Injektion von 1,3 g guanylsaurem Natrium intravenös.

Vorperiode.

	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	N	U
	920	1021	2,441	12,620	0,385
	1180	1017	2,319	10,755	0,343
	1020	1026	2,703	11,292	0,365
	9620	1022	2,731	11,381	0,372
Durchschnitt der Vorperiode			2,556	11,143	0,366

Versuch.

1. Tag	1470	1022	2,895	12,303	0,292
2. Tag	940	1020	2,946	10,192	0,233
3. Tag	990	1023	2,970	10,396	0,386
4. Tag	1400	1017	3,500	11,172	0,333

Gasstoffwechsel 1549,0 Cal. und 1503,9 Cal. in der Vorperiode, 1479,4 Cal. nach 24 Stunden.

Dieser Versuch verlief resultatlos, was die Ausscheidung der Harnsäure angeht. Wir hatten dieser Versuchsperson zu der obenerwähnten Kost noch 2 weitere Eier und 5 Semmeln, sowie 20 g Butter zugelegt. Damit hatte sich die Eiweißmenge auf ca. 120 g vermehrt, eine Zufuhr, die für die konstitutionellen Verhältnisse der Versuchsperson vielleicht zu reichlich war.

Ich habe bei dieser Versuchsperson gleichzeitig mehrere Male vor und nach der Injektion den Gasstoffwechsel nach der Methode von *Zuntz-Geppert* bestimmen lassen. Herrn Dr. *Siebert* und Herrn Dr. *Bernhardt* danke ich für die Ausführung dieser Bestimmungen auch an dieser Stelle bestens. Die Berechnung des Umsatzes erfolgt in Calorien, um besser vergleichbare Werte zu erhalten, nach den Tabellen von *Harris* und *Benedikt.*

Der 5. Versuch wurde bei einer Kollegin durchgeführt. Zur Anamnese ist zu bemerken, daß sie 28 Jahre alt ist, 1,63 groß, Körpergewicht 56,3 kg. Sie war nie besonders krank. Ein halbes Jahr vorher war sie in Behandlung gewesen wegen einer Gärungsdyspepsie. Jetzt Wohlbefinden. Die Injektion wurde gut vertragen. Subjektive Beschwerden bestanden nicht.

Injektion von 1 g guanylsaurem Natrium intravenös.

Vorperiode.

	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	N	U	Gasst. W. Cal.
	1460	1014	1,241	7,972	0,186	
	1460	1017	1,649	9,483	0,355	
	1250	1016	1,625	10,938	0,340	
	1160	1017	1,806	9,147	0,444	
	1110	1017	1,898	9,879	0,325	
Durchschnitt der Vorperiode			1,649	9,484	0,326	1799,2

Versuch.

1. Tag	1240	1023	2,210	10,998	0,514	1817,1 = + 1%
2. Tag	1010	1027	2,329	11,027	0,511	1703,1 = −5,3%
3. Tag	640	1023	1,696	8,531	0,419	
4. Tag	1000	1020	1,880	10,110	0,411	
5. Tag	1000	1022	1,540	9,520	0,321	

Die tägliche Durchschnittsharnsäureausscheidung aus den 5 Tagen der Vorperiode beträgt 0,326 g.

Nach der Injektion wurde am nächsten Tage 0,188 g, am 2. Tage 0,185 g, zusammen 0,373 g über den Vorperiodenwert ausgeschieden. Mithin 90% der durch Rechnung zu erwartenden Menge von 0,4125 g. Auch am 3. und 4. Tage ist eine geringe Mehrausscheidung vorhanden.

Die Durchschnitts-Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung der Vorperiode beträgt 9,484 g N und 1,644 g P_2O_5.

Am 1. Tage ist bereits eine Mehrausscheidung festzustellen, eine noch größere am 2. Tage, zusammen +3,947 g N und +1,250 g P_2O_5.

Auch diese Menge geht weit über den Wert hinaus, der von der Umsetzung des guanylsauren Natriums zu erwarten ist. Am 3. und 4. Tage sind die Werte wieder in Übereinstimmung mit den Werten der Vorperiode. Der Gasstoffwechsel ergab in der Vorperiode im 1. Versuch 1833,7 Cal. Im 2. Versuch 1764,3 Cal.

24 Stunden nach der Injektion 1918,1 Cal. = +1%

48 Stunden nach der Injektion 1703,1 Cal. = —5,3%.

Ein Einfluß wird also nicht beobachtet. Die geringen Schwankungen liegen im Bereiche der Fehlergrenzen der Zuntz-Geppertschen Methode.

Der 6. Versuch wurde an einem Kollegen durchgeführt. Anamnestische Daten: Alter 24 Jahre, Größe 1,80 m, Körpergewicht 70,5 kg, nie ernstlich krank gewesen, auch jetzt Wohlbefinden. Die Injektion wurde gut und reaktionslos vertragen, keine Schmerzen und kein Unbehagen während der Dauer des Versuchs. Injektion von 1,5 g guanylsaurem Natrium intravenös.

Vorperiode.

	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	N	U
	640	1032	1,728	8,590	0,339
	620	1033	1,922	9,027	0,310
	620	1028	2,195	9,731	0,421
	720	1026	1,930	10,260	0,494
	580	1026	1,357	6,107	0,400
Durchschnitt der Vorperiode			1,826	8,743	0,393

Versuch.

	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	N	U
1. Tag	1120	1027	2,968	12,069	0,738
2. Tag	740	1028	2,370	7,790	0,730
3. Tag	720	1027	2,275	7,618	0,748
4. Tag	840	1018	1,966	9,786	0,562

Gasstoffwechsel in der Vorperiode 1595,3 Cal.

3 Stunden nach der Injektion 1622 Cal. und 8 Stunden nach der Injektion 1590 Cal.

Die tägliche Durchschnittsharnsäureausscheidung aus 5 Tagen der Vorperiode beträgt 0,393 g. Am 1. Tage werden 0,345 g, am 2. Tage 0,337 g, zusammen 0,682 g mehr Harnsäure über den Vorperiodenwert ausgeschieden. Mithin 113% der durch Rechnung zu erwartenden Mengen von 0,619 g. Noch am 3. und 4. Tage ist eine starke Mehrausscheidung vorhanden.

Die Durchschnitts-Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung der Vorperiode beträgt 8,743 g N und 1,823 g P_2O_5.

Nur am 1. Tag nach der Injektion ist eine sehr starke Mehrausscheidung von Stickstoff vorhanden. Sie beträgt +3,3 g.

Die folgenden Tage zeigen nur eine geringe Veränderung. Die Phosphorsäureausscheidung ist ebenfalls am 1. Tage stark erhöht, + 1,24 g. Am 2. und 3. Tage ist noch eine geringe Vermehrung vorhanden. Jedenfalls geht auch hier die Mehrausscheidung von Stickstoff und Phosphorsäure über die Menge hinaus, die von der Umsetzung des guanylsauren Natriums zu erwarten ist. Der Gasstoffwechsel war in der Vorperiode 1595,3 Cal., 3 Stunden nach der Injektion 1622,0 Cal., 8 Stunden nach der Injektion 1590,0 Cal. Eine Veränderung ist auch hier nicht erkennbar.

Meine Fragestellung und meine Versuchsanordnung ließ hinsichtlich der Harnsäure entweder eine geringere oder eine annähernd quantitative Menge erwarten. Bei einer nicht vollständigen Ausscheidung wäre ein Harnsäureabbau im Sinne *Schittenhelms* anzunehmen.

Im Versuch 3 fanden sich in zwei Tagesmengen 178%
„ „ 5 „ „ „ „ „ 90%
„ „ 6 „ „ „ „ „ 113%

Keinesfalls also ist eine geringere Ausscheidung vorhanden, die für einen fermentativen Abbau der Harnsäure sprechen könnte.

Auffällig ist nun aber im 3. und 6. Versuch die Mehrausscheidung über die zu erwartende Menge. *Betrachten wir die Stickstoffausscheidung so sehen wir dort ganz auffällige Steigerungen, die weit über die bei der Umsetzung des guanylsauren Natriums zur Harnsäure entstehende Stickstoffmenge hinausgeht. Auch die Phosphorsäurewerte zeigen derartig hohe Steigerungen.*

Dieser Vorgang steht ganz zweifellos in Zusammenhang mit dem injizierten guanylsauren Natrium. Er ist bereits von *Steudels* Schüler *Rosenfeld*[1]) bei seinen Kaninchenversuchen beobachtet worden, ohne daß er diesen Vorgang erklären konnte. Er vermutete eine spezifisch-dynamische Wirkung der Guanylsäure. Als ich in meinem Selbstversuch die Beobachtung *Steudels* bzw. *Rosenfelds* bestätigt fand, prüfte ich in späteren Versuchen den Gasstoffwechsel, in der Hoffnung, in einer etwa eintretenden Steigerung eine Bestätigung dieser Vermutung zu finden. Die Untersuchungen ließen aber Steigerungen nicht erkennen. Doch spräche das noch nicht gegen die Annahme, denn die Steigerung könnte sehr wohl innerhalb der Fehlergrenzen liegen und so dem Nachweis entgehen.

Ich prüfte auch wiederholt die Leukocytenwerte vor und im Versuch, ohne dabei Veränderungen oder Vermehrungen zu finden. Man könnte auch an eine Ausschwemmung des Harnstoffs aus dem Gewebe denken, verursacht durch den Reiz der Guanylsäure, die hier etwa wie ein Pharmakon wirken könnte. Dagegen aber spricht das Parallelgehen mit den erhöhten Phosphorsäurewerten.

Die Vermutung *Rosenfelds*, daß es sich um eine spezifisch-dynamische Wirkung der Guanylsäure handelt, die eine erhöhte Eiweißverbrennung bewirkt, vermag noch am besten den beobachteten Vorgang zu erklären.

Es wäre hiernach die nach der Injektion ausgeschiedene Harnsäuremenge in zwei Quanten zu zerlegen, das eine Quantum entspräche der durch den Abbau des guanylsauren Natriums zu erwartenden Menge, das andere Quantum der durch die spezifisch-dynamische Wirkung hervorgerufenen Mehrverbrennung nucleinhaltigen Materials.

---

[1]) *Rosenfeld*, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 138.

Unsere Versuchergebnisse — und auch die anderer Autoren — verlieren mit dieser Feststellung aber an Eindeutigkeit, denn sie sind mit einem Fehler belastet, der ganz unkontrollierbar ist.

Wir entschlossen uns deshalb, unter den gleichen strengen Versuchsbedingungen das im Organismus normalerweise kreisende Abbauprodukt des Nucleiproteids, *Mononatriumurat*, intravenös zu injizieren und dessen Ausscheidung in Parallele mit der Stickstoff-, Phosphorsäure- und Kochsalzausscheidung zu verfolgen. Ein derartiger Versuch ist unseres Wissens bisher nicht einwandfrei durchgeführt worden.

Wie schon *Gudzent* früher gezeigt hat, muß krystallinisches Mononatriumurat in Wasser in Lösung gebracht und injiziert werden. Alle anderen Lösungen, wie mit Piperazin oder mit Lithiumcarbonat, sind bedenklich, weil das Piperazin an sich die Harnsäureausscheidung vermehren kann und mit dem Lithium ein dem Organismus fremdes Mineral injiziert wird, das ebenfalls irgendwelche nicht kontrollierbaren Alterationen des Stoffwechsels hervorrufen kann.

Ein junger gesunder Kollege, 23 Jahre alt, stellte sich uns als Versuchsobjekt zur Verfügung. Nach einer Vorperiode von 5 Tagen, in der er in Stickstoffgleichgewicht kam, injizierten wir intravenös 1,0 g Mononatriumurat = 0,810 g U.

Ergebnis.

	Menge	Spez. Gew.	P_2O_5	N	U
Durchschn. d. Vorp.	920	1024	2,194	10,940	0,282
1. Tag	1400	1021	2,380	11,838	0,834
2. Tag	700	1024	2,030	9,604	0,414*
3. Tag	820	1025	2,460	9,233	0,396
4. Tag	1010	1023	2,424	10,666	0,287

Die tägliche Durchschnittsharnsäureausscheidung aus 4 Tagen der Vorperiode beträgt 0,282 g. Am 1. Tag werden 0,556 g, am 2. Tag 0,132 g, am 3. Tag 0,114 g mehr Harnsäure über den Vorperiodenwert ausgeschieden, zusammen 0,802 g Harnsäure, also genau 100% des injizierten Mononatriumurats, oder, wenn man den 3. Tag nicht rechnen will, rund 85%.

Die Durchschnittsstickstoff- und Phosphorsäureausscheidung der Vorperiode beträgt 10,94 bzw. 2,19 g. Nur der Stickstoffwert zeigt am 1. Tage nach der Injektion eine geringe zu vernachlässigende Steigerung; die Phosphorsäureausscheidung bleibt unverändert.

Dieser einwandfrei durchgeführte Versuch ist von zweifacher Bedeutung:

1. Er zeigt im Zusammenhang mit unseren anderen Versuchen, daß Injektionsversuche mit Vorstufen der Harnsäure keine eindeutigen Resultate ergeben. Zwar entspricht ein Teil der ausgeschiedenen Menge der aus dem Abbau der Guanylsäure stammenden Harnsäure, der

andere aber wohl einer spezifisch-dynamischen Wirkung dieses Körpers, wodurch die Resultate mit einem unkontrollierbaren Faktor belastet werden und somit keine Beweiskraft haben.

Diese Eigenschaft dürfte auch anderen Vorstufen der Harnsäure wie Guanin und Adenosin zukommen. Alle derartigen Versuche anderer Autoren sind deshalb nur mit größter Vorsicht zu verwerten. (Daß Verfütterungsversuche wegen der unkontrollierbaren bakteriellen Zerstörung im Darm ebenfalls jeder Beweiskraft entbehren, dürfte inzwischen allgemeine Anerkennung gefunden haben.)

2. Er beweist unter nunmehr einwandfreien Versuchsbedingungen, daß die Harnsäure im Organismus des Menschen nicht weiter umgebildet oder fermentativ aufgespalten wird, daß sie also Endprodukt des Purinstoffwechsels ist[1]).

---

[1]) Inzwischen hat sich auch *Lichtwitz* in einer in Bd. 104, H. 1/2, dieser Zeitschrift erschienenen Arbeit zu dieser Anschauung bekannt.

(Aus dem Hydrotherapeutischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Prof. Dr. *Schönenberger*.)

Einige Harnsäurefragen.

Von
Dr. H. Wüscher,
Volontärarzt.

(Eingegangen am 9. September 1926.)

In der Physiologie und Pathologie des menschlichen Stoffwechsels spielt die Harnsäure eine der wichtigsten, aber auch eine der umstrittensten Rollen. Umstritten nicht nur bei Affektionen, bei denen sie ein sekundäres Symptom ist oder zu sein scheint, sondern auch bei der Harnsäurekrankheit par excellence, der Gicht. Schon *Sydenham*[1]), der diese Krankheit zum ersten Male geschildert hat, bezeichnet sie als Stoffwechselkrankheit, obschon damals die Harnsäure noch nicht bekannt war. Er schreibt nämlich: ,,Hinsichtlich ihres Ursprungs möchte ich als Ergebnis eifrigster Beobachtungen annehmen, es handle sich um einen Zustand der Apepsie in den festen und flüssigen Bestandteilen. Es besteht eine Art von Unreife oder Roheit bei ihnen, die eine Disposition zur Gicht bewirkt. — Da einerseits die Frische der den Kochungsprozeß (Stoffwechsel) vermittelnden Lebensgeister leidet, andererseits da gleichzeitige Überschwemmung des Körpers das Blut beschwert, belastet, so kann infolgedessen die Verarbeitung der Stoffe sich nicht in normaler Weise vollziehen.'' Er spricht auch schon von einer Affinität der Gelenke zu dem Krankheitsstoffe und von auslösenden Momenten. ,,Diese Teile (die Gelenke) sind von Alter und üppiger Lebensweise derart erschlafft, daß sie die ungesunden Säfte leicht aufnehmen, und dieses Eindringen der gichterzeugenden Stoffe, das den Anfall bewirkt, ereignet sich früher oder später, je nachdem sich hierzu ein Anlaß findet, der die Säfte in Bewegung setzt.''

Im Jahre 1797 wies *Wollaston* die Harnsäure im Inhalte der Gichtknoten nach und *Klinkert*[2]) hat nicht Unrecht, wenn er sagt, daß seitdem die Aufmerksamkeit in ungebührender Weise auf ein kleines Symptom gerichtet worden sei. Wohl hat uns die Harnsäure Dienste geleistet in der Diagnostik der Gicht, aber ihr eigentliches Wesen hat sie uns nicht viel näher gebracht. Wenn *Sydenham* die gesamten Säfte betrachtet, so ist er damit vielleicht der Sache näher als wir, wenn wir nur einen einzigen dieser ,,Säfte'' ins Auge fassen, bloß weil wir keine anderen kennen. Die allerverschiedensten Theorien über das Wesen der Gicht

sind heute in Geltung: Partielle Niereninsuffizienz, Stoffwechselstörung, abnorme Affinität der Gewebe für Harnsäure usw., die alle der Harnsäure die Hauptrolle zuerteilen. In neuerer Zeit mehren sich auch wieder die Ansichten, die größeres Gewicht auf das Nervensystem legen und so alte Traditionen wieder aufnehmen. *Klinkert* (l. c.) hält die Gicht für eine Neurose, eine Entladung des Nervensystems, *Adler*[3]) bezeichnet den klassischen Gichtanfall als eine Neuralgie bzw. Neuritis im Gebiet der Zehennerven. Schon das häufige Zusammentreffen von Gicht mit Neuralgie, Ischias, Migräne usw., das *Cohn*[4]) erwähnt, legt vielleicht das Bestehen einer mehr als nur äußerlichen Verwandtschaft nahe. Es ist übrigens wahrscheinlich, daß auch außerhalb der Gicht die Harnsäureausscheidung stark vom Nervensystem aus beeinflußt wird. Wir sehen also, daß *Harpuder* und *Spitz*[5]) Recht haben, wenn sie sagen, daß eine einheitliche Erklärung der Gicht heute noch ausstehe.

Schon früh ist aber erkannt worden, daß man unter Gicht nicht allein den typischen Gichtanfall verstehen darf, sondern den Kreis weiter ziehen muß, *Sydenham* selbst erwähnt, daß „der Krankheitsstoff auch die inneren Organe beeinträchtigen könne". Besonders *Duckworth*, ein Landsmann von *Sydenham*, rechnet eine ganze Menge von Symptomen und Krankheitsbildern zu der Gicht: Coccygodynie, Kopfschmerz, Migräne, Nasenbluten, Bronchitis, Asthma, Tonsillitis und vieles andere mehr. Auf genaue Kriterien, ob eine Krankheit gichtisch ist oder nicht, kann er sich jedoch nicht stützen. Demgegenüber verlangt *Goldscheider*[6]), daß man, um die Diagnose „larvierte Gicht" stellen zu können, Ablagerungen harnsaurer Salze finden müsse, die viel häufiger seien, als man im allgemeinen annimmt. Besonders häufig fänden sich diese Tophi im Schleimbeutel des Olecranon und im subcutanen Schleimbeutel vor der Kniescheibe, während die klassischen Ohrmuscheltophi gar nicht so oft vorkämen. Nebenbei bemerkt, halten andere auch *diese* Kriterien für unsicher. So sagt *Mayer*[7]), daß unter dem Namen „Tophi" alles mögliche gehen könne. Auf Grund dieses Verfahrens kommt *Goldscheider* dazu, die verschiedenartigsten Symptomenbilder zu der atypischen Gicht zu rechnen: Neuralgien, Neurasthenien, kardiovasculäre Störungen, renale Veränderungen, Fettleibigkeit. Zu ähnlichen Resultaten kommt *Brugsch*[8]), indem er sich hauptsächlich auf die Erfoge der Atophan- und einer bestimmten diätetischen Therapie stützt, die oft großen Erfolg hat, wo man vorher gar keine Gicht vermutet hatte. Bei gewissen Affektionen, z. B. bei der Migräne und beim Asthma, hatten übrigens schon die alten Kliniker vermutet, es könne sich um eine Abart der Gicht handeln. *Trousseau* bezeichnet die Migräne als eine „Schwester der Gicht". Frappierend ist ja die Analogie in Bezug auf das anfallsweise Auftreten und die Periodizität dieser Anfälle. Diese Verwandtschaft wurde in neuerer Zeit wieder bestätigt,

indem *Mayer* (l. c.) bei einem Asthmapatienten in Blut und Harn gleiche Verhältnisse wie bei der Gicht und *Kocher*[9]) bei einem Fall von Migräne einen abnorm hohen Grad von Blutharnsäure fand. Auch von Arthriditen nichtgichtischer Art grenzt sich die Gicht nicht so scharf ab, wie man früher vermutet hatte. *Ljungdahl*[10]) hat die Differentialdiagnose zwischen gichtischen und sog. rheumatischen Gelenkerkrankungen geprüft und kommt zu folgendem Schlusse: „Die Besonderheiten in der Harnsäureausscheidung, die man als für die Gicht eigentümlich betrachtet, sind nicht in dem Grade dieser Krankheit charakteristisch, daß sich nur auf diesen eine Differentialdiagnose zwischen den gichtischen und nichtgichtische Gelenkerkrankungen stellen ließe". Auch *Kocher* (l. c.) findet, daß bei manchen Fällen von chronischer Polyarthritis die Harnsäureausscheidung verschleppt ist wie bei echter Gicht. Also auch das, was als das sicherste Zeichen für Gicht angesehen wird, das Verhalten der Harnsäure im Blut und Harn, kann mitunter im Stiche lassen.

Wir sehen somit, daß im Laufe der Zeit der Begriff der Gicht, ausgehend von dem engbegrenzten Krankheitsbild *Sydenhams*, weiter ausgedehnt worden ist. Es ist nun auch schon versucht worden, den Kreis noch weiter zu ziehen und fast alle Erkrankungen auf das Schuldkonto der Harnsäure zu schreiben. Von Gicht konnte man dann natürlich nicht mehr reden, sondern man brauchte den allgemeinen Ausdruck „Harnsäureerkrankung". Der bekannteste dieser Versuche ist wohl der von *Haig*[11]). *Haig* betrachtet die Mehrzahl aller Erkrankungen als eine Folge der Harnsäureüberladung unseres Organismus, die sich im Blut durch Kollämie und damit Obstruktion der Capillaren und in den Geweben durch Ablagerungen von Uraten bemerkbar macht. Die Ursache dieses Überschusses ist nach ihm der reichliche Genuß von purinhaltiger Nahrung, wozu er Fleisch, Eier, Hülsenfrüchte, Tee, Kaffee zählt. Ganz abgesehen davon, daß nach neueren chemischen Untersuchungen die Harnsäure im Blut niemals in kolloider, sondern immer in gelöster Form vorkommt, macht *Haig* den Fehler, von sich auf andere zu schließen. Er hat nämlich seine meisten Versuche an sich selbst angestellt, und die so gefundenen Resultate bilden dann die Grundlage für seine Theorie. Er selbst war aber offenbar überempfindlich gegen Purine, denn sonst würde es nicht vorkommen, daß die Aufnahme von nur wenig purinhaltiger Nahrung seinen Harnsäurekopfschmerz wieder aufleben läßt. Daß aber solche Fälle wie der seinige vorkommen *können*, zeigt wieder die Mitteilung von *Kolmes*[12]) über 2 Fälle von Kopfschmerz und Schwindel, als deren Ursache nach gründlicher Untersuchung nicht anderes festzustellen war als ein Überschuß von Harnsäure im Blut. Wenn wir auch die Theorie *Haigs* nicht annehmen, so sind doch seine über viele Jahre sich erstreckenden Versuche und

seine scharfen Beobachtungen am Krankenbett beachtenswert. Ähnliche Ansichten wie *Haig* hat *Winsch*[26]), jedoch mit dem Unterschied, daß er nicht nur die Harnsäure, sondern die Gesamtsäure des Harns in Betracht zieht.

In neuerer Zeit und vielleicht in letzter Linie zurückgehend auf *Haigs* Anschauungen, spielt die Harnsäure wiederum eine wichtige Rolle bei vielen Laienpraktikern, aber auch bei einzelnen Ärzten. Jeder praktische Arzt hat wohl schon erlebt, daß ihm ein Patient angibt, ein Heilkundiger habe ihm gesagt, er habe zu viel Harnsäure. Auf die Frage, woher er das wisse, erfährt man, das der Betreffende den Harn des Patienten in der Sprechstunde untersucht habe. Ich habe nun gesucht, ob eine solch einfache und hinreichend zuverlässige Methode der Harnsäurebestimmung im Harn wirklich besteht, eine Methode, die man in der Sprechstunde benützen könnte. Zunächst kommt die von *Ruhemann*[13]) angegebene in Betracht, die darauf beruht, daß die Harnsäure freies Jod bindet. Es wird die Harnmenge gemessen, die gebraucht wird, um in einer bestimmten Menge einer Lösung von Jod in Chloroform das Jod in eine Verbindung mit Harnsäure überzuführen. Aus dieser Harnmenge kann dann auf den Gehalt an Harnsäure geschlossen werden. Ich habe die so erhaltenen Resultate verglichen mit denen, die ich mit der *Hopkins*schen Methode, die als ziemlich genau anerkannt ist, gefunden habe. Die Zahlen wichen aber stark voneinander ab, meistens ergab die Ruhemannsche Methode bedeutend geringern Harnsäuregehalt als die Hopkinssche. Es ist daher zweifelhaft, ob dieses, allerdings sehr einfache Verfahren die andern langwierigeren hinreichend zu ersetzen imstande ist. Eine sehr praktische Methode zur ungefähren Bestimmung gibt *Sahli*[14]) an: „Die zwei letzten Ziffern des spezifischen Gewichtes mit 2 multipliziert geben ungefähr die Zahl der Zentigramme Harnsäure pro Liter normalen Harns.“ Es beruht dies darauf, daß das spezifische Gewicht in erster Linie vom Harnstoff abhängt und die Harnsäure zum Harnstoff in einem bestimmten Verhältnis (1 : 40 bis 1 : 70) steht. Es wird aber gerade in den Fällen, wo es auf eine genaue Bestimmung der Harnsäure ankommt, d. h. bei typischer und larvierter Gicht, dieses Verhältnis stark verschoben und deshalb das so gewonnene Resultat ungenau sein. Vergleiche, die ich mit durch die Hopkinssche Methode erhaltenen Zahlen anstellte, überzeugten mich, daß man mittels des spezifischen Gewichts die Harnsäure zwar annähernd schätzen, aber niemals mit einiger Genauigkeit bestimmen kann. Auch die von *Sahli* zitierte *Gubler*sche Reaktion (Unterschichten von Salpetersäure mit Harn, wobei nach einiger Zeit ein trüber Ring an der Grenze der Flüssigkeiten auftritt) gibt naturgemäß keine genauen Resultate. Andere für den praktischen Artz in Betracht kommende Methoden habe ich nicht ausfindig machen können.

Dagegen wird hier und da einfach die Acidität des Harnes bestimmt und diese Zahl dann als Maßstab für die Harnsäure betrachtet. Wenn man unter „Harnsäure" nur die „Säure (d. h. Acidität) des Harns" versteht, kommt die Sache für uns nicht in Betracht. Uns interessiert, ob aus der Acidität des Harns auf seinen Gehalt an eigentlicher Harnsäure geschlossen werden kann. Die gegenseitige Abhängigkeit beider Größen läßt sich durch zwei Möglichkeiten erklären. Es kann die Harnsäure bestimmend, oder wenigstens mitbestimmend sein für die Acidität des Harns, oder es kann, umgekehrt, die Acidität das Lösungsvermögen des Harns für Harnsäure und somit auch seinen Gehalt an Harnsäure beeinflussen. Die saure Reaktion des Harns rührt von den sauren Salzen, hauptsächlich NaH_2PO_4, her. Unter diesen sauren Salzen sind jedoch die Urate zu spärlich vertreten, um einen merklichen Einfluß auf die Reaktion des Harnes zu haben. Das gleiche gilt auch von der Harnsäure als solcher. Umgekehrt ist jedoch der Säuregrad des Harns von Wichtigkeit für seinen Gehalt an Harnsäure; denn wir wissen, daß die Harnsäure um so besser im Harne löslich ist, je weniger sauer er ist. Es wäre aber falsch, nun deswegen den Gehalt an Harnsäure aus dem Aciditätsgrade ablesen zu wollen; denn dieselben Faktoren (Eiweißnahrung, Muskeltätigkeit), die den Urin saurer machen, also die Löslichkeit für Harnsäure herabsetzen, erhöhen gleichzeitig die Harnsäureausfuhr. Wir haben somit zwei Prozesse, die direkt entgegengesetzt verlaufen, und im Einzelfalle können wir nie sagen, welcher überwiegt. Diese theoretische Erwägung hat sich in meinen Prüfungen auf die Brauchbarkeit der Aciditätsbestimmung für die Bestimmung der Harnsäure bestätigt. Wohl kann man sagen, hohe Acidität macht hohen Harnsäuregehalt wahrscheinlich, aber die Ausnahmen sind so zahlreich, daß eine sichere Schlußfolgerung ganz ausgeschlossen ist.

Zu alledem kommt noch, daß in der Sprechstunde, wenigstens sehr oft, nur eine beschränkte Harnmenge, aber nicht die ganze Tagesportion untersucht wird. Einem ambulant behandelten Patienten, der draußen seinem Beruf nachgeht, ist es überhaupt nicht möglich, die 24-Stundenmenge zu sammeln. Daß aber gerade bei der Harnsäure die Gesamtausscheidung des ganzen Tages wichtig ist, brauche ich hier nicht besonders zu sagen. Wir sehen also, daß es bis dahin keine Schnellmethode zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure gibt, und es ist durchaus nicht wissenschaftlich, auf bloße Vermutungen hin den Patienten mit dem Schreckgespenst der Harnsäure zu ängstigen. Die Angst und der Gedanke, an Harnsäureüberladung zu leiden, wobei sich der Laie oft den schlimmsten unzutreffenden Vorstellungen hingibt, machen die Leute oft nur noch kränker, als sie vorher waren.

Es wäre aber interessant, systematische Untersuchungen auf Harnsäure in Verhältnissen durchzuführen, die ein genaues Vorgehen erlauben,

d. h. in Spitalverhältnissen. Denn hier ist es möglich, sowohl die ganze Tagesportion zu sammeln, als auch eine genauere Methode anzuwenden. Solche Versuche habe ich bei den Kranken unserer Station durchgeführt. Während einigen Monaten wurde wöchentlich bei jedem Kranken der Harn von 24 Stunden gesammelt, die Menge gemessen und darin spezifisches Gewicht, Acidität und Harnsäure bestimmt. Die Acidität wurde nach *Winsch* (l. c.) durch Titrieren mit $^1/_{10}$ NaOH, wobei Phenolphtalein als Indicator diente, gemessen. Für die Harnsäure benutzte ich die bekannte Hopkinssche Methode. Was die Diät anbetrifft, so erhielten die Patienten ihre gewöhnliche Kost, die meisten also eine purinhaltige. Ich wollte so die gleichen Bedingungen schaffen, wie sie der Praktiker in der Sprechstunde hat. So wichtig übrigens eine purinfreie Kost für gewisse Untersuchungen ist, so wäre es doch sicher wünschenswert, auch solche mit der gewöhnlichen purinhaltigen zu machen. Die purinhaltige Diät ist für die meisten Menschen ihre natürliche alltägliche Kost, und sie werden somit bei einer purinfreien Lebensweise in künstliche Verhältnisse gestellt. Weiter stellt ein purinhaltiges Speisegemisch doch gewiß eine stärkere Belastung für den Purinstoffwechsel dar als ein purinfreies, und etwaige Schwächen kommen dabei eher zum Vorschein. Es ist dies vielleicht analog einem geringen Grade von Glykosurie, der auch nur manifest wird bei einer kohlenhydratreichen Kost, aber verschwindet, wenn diese ärmer an Kohlenhydraten wird. Das sicherste ist natürlich eine Untersuchung *mit* Zuführung von Purinen und eine ohne diese. Bei vielen von diesen Patienten habe ich auch die Blutharnsäure bestimmt, aber nirgends abnorme Werte gefunden.

Faber und *Gottlieb*[15]) haben festgestellt, daß ceteris paribus ein proportionales Verhältnis zwischen dem Gewicht einer Person und der Menge der von ihr ausgeschiedenen Harnsäure besteht. Ich habe demzufolge neben der täglichen Harnsäuremenge auch die Harnsäuremenge pro Kilogramm Körpergewicht berechnet.

Dazu ist noch folgendes zu bemerken: Der Einfluß des Körpergewichts wird sich bemerkbar machen hauptsächlich für die endogene Harnsäure, also bei purinfreier Kost. Kommt jedoch noch exogene Harnsäure hinzu, so spielt auch die Art und Menge der Nahrung eine große Rolle, da bekanntlich kleine oder magere Leute nicht notwendigerweise weniger essen als große und dicke. Bei purinhaltiger Kost ist also die Umrechnung auf 1 kg Körpergewicht nicht allein maßgebend, sondern es muß auch die gesamte Harnsäuremenge in Betracht gezogen werden.

In der folgenden Tabelle finden wir in der ersten Kolonne die tägliche Harnsäuremenge (im Durchschnitt) und in der zweiten die durchschnittliche tägliche Menge pro Kilogramm Körpergewicht.

Pat.	Diagnose	Ū. in g	Ū. i. mg
Fw.	Lues, abgel. Pleuritis	0,45	5,0
S.	Endocard. lenta (F)	0,56	10,0
K.	Kopfweh? Ursp. . .	0,36	5,5
L.	Bechter. Krkht. . .	0,36	6,9
N.	Tabes dors.	0,51	7,9
K.	Neurasthenie, Hypertonie	0,31	4,2
H.	Neurasthemie	0,21	4,1
Sch.	"	0,15	2,5
S.	"	0,24	5,3
M.	"	0,29	5,0
W.	"	0,37	4,5
M.	"	0,32	4,5
Sp.	"	0,19	2,7
M.	Ischias	0,40	6,1
F.	"	0,36	6,2
S.	"	0,11	1,7
L.	Chron. Arthrit. . . .	0,39	5,0
B.	" " . . .	0,27	4,6
Sch.	" " (F)	0,42	6,1
H.	" " . . .	0,36	4,0
P.	" " . . .	0,24	2;8
Gr.	" " (F)	0,39	8,7
B.	" "	0,46	7,9
B.	" " . . .	0,22	3,0
V.	" " . . .	0,34	4,1
Kr.	Alte Lungentb. Gastropt.	0,16	3,0

Nr.	Pat.	Diagnose	Ū. in g	Ū. i. mg
27	H.	Enteropt., Subacid.	0,23	5,6
28	E.	Enteropt., chron. Obst.	0,19	3,6
29	B.	Mult. Skler.	0,30	4,9
30	N.	" "	0,31	5,4
31	N.	" "	0,18	3,3
32	M.	" "	0,36	4,7
33	A.	" "	0,22	3,7
34	L.	Enceph. leth.	0,21	3,6
35	Br.	" "	0,18	2,9
36	U.	Arterioskl., Diabetes	0,47	5,4
37	W.	Arterioskl.	0,23	4,4
38	H.	Syringomyel.	0,25	4,2
39	K.	Lebercirrhose (†). .	0,13	1,6
40	A.	Nephritis (†)	0,03	0,5
41	A.	Dystroph. musc. progr.	0,12	1,8
42	L.	Myodeg. cord. . . .	0,33	5,5
43	G.	Herzneurose	0,30	4,2
44	C.	Alte Perikard . . .	0,23	3,6
45	C.	Adipos. univ.	0,28	3,0
46	R.	Asthma bronch. . .	0,22	4,1
47	R.	" " . .	0,20	3,0
48	R.	" " . .	0,29	3,0
49	R.	Menièrescher Sy. Kompl.	0,16	2,4
50	Z.	Perit. tbc. (F) . . .	0,43	7,3

Wir sehen also, daß pro Kilogramm Körpergewicht täglich etwa 2—8 mg Harnsäure ausgeschieden werden. Die mit „F" bezeichneten Patienten hatten erhöhte Temperaturen und die bei ihnen relativ starke Harnsäureausscheidung wird wohl dem Fieber zuzuschreiben sein. Sonst aber lassen die Zahlen bei keinem Patienten die Vermutung zu, daß Harnsäure etwa ursächlich im Spiele wäre. Es ist überhaupt bei purinhaltiger Kost schwierig zu sagen, wo die Grenze des Normalen ist. Bemerkenswert ist, daß bei den verschiedenen Fällen von Neurasthenie und chronischer Arthritis absolut nichts von vermehrter Harnsäureausscheidung zu sehen ist. Und gerade bei diesen zwei Kategorien von Erkrankungen wird nur allzu oft „zu viel Harnsäure" als Ätiologie angenommen, da eine andere nicht aufzufinden ist, wobei sich diese Annahme auf eine flüchtige Urinuntersuchung, auf etwas reichlichen Bodensatz im Urin oder gar nur auf bloße Vermutung stützt.

Ganz im Vorbeigehen möchte ich auf die 2 Fälle von Lebercirrhose und von Nephritis aufmerksam machen, die beide im Verlaufe der

Untersuchung ad exitum kamen und schon wochenlang vorher sehr niedrige Harnsäurewerte gezeigt haten, Es sind dies Beispiele für die prognostische Verwertung der Harnsäure. Ich hatte auch Gelegenheit, bei einem Hungerkünstler die Harnsäureausscheidung zu verfolgen. Sie ergab, wie zu erwarten war, ziemlich niedrige Werte, die aber beträchtlich schwankten von Tag zu Tag. Wovon diese Schwankungen herrührten, konnte ich nicht ermitteln.

Aus diesem relativ geringen Material möchte ich nun nicht schließen, daß der Harnsäurebestimmung gar kein Wert beizulegen ist, sondern nur, daß bei der Interpretierung von Harnsäureuntersuchungen große Vorsicht am Platze ist. Auf die Frage, ob bei purinhaltiger Kost die gesamte Harnsäuremenge oder die pro Kilogramm Körpergewicht maßgebend ist, habe ich schon hingewiesen. Eine genaue Beantwortung steht noch aus. Die größte Schwierigkeit liegt jedoch m. E. in folgendem: Die Kenntnis der Harnsäure im Harn und im Blut wird uns nie völlige Aufklärung bringen, solange wir im Unklaren sind über den Harnsäuregehalt der einzelnen Gewebe und über ihr Verhalten zur Harnsäure. Daß sich nicht alle Gewebe zu jeder Zeit gleich verhalten gegenüber Harnsäure, zeigt am besten die Gicht. *Gudzent* legt dieser Affinität der Gewebe zu Harnsäure den Namen Uratohistechie bei. Über die Gründe ihres Auftretens und ihrer Lokalisation wissen wir aber noch sehr wenig, und die Untersuchung der Gewebe beim Lebenden liegt heute und wahrscheinlich noch für absehbare Zeit im Bereich des Unmöglichen.

Eher zu lösen ist schon die Frage nach dem Einfluß der Nahrung auf den Harnstoffwechsel. Der älteste und auch einfachste Standpunkt ist der, daß die exogene Harnsäure proportional sei der Menge der eingeführten Purine. Zahlreiche Beobachtungen zeigen aber, daß wahrscheinlich die Purine der Nahrung nicht einfach in Harnsäure umgewandelt und als solche sofort wieder ausgeschieden werden. So kann purinfreie Eiweißnahrung die Harnsäurebildung erhöhen [*Mares*[16])]. Bei kleineren Fleischmahzeiten wird nicht nur die ganze den Purinen entsprechende Harnsäure, sondern sogar noch ein erheblicher Überschuß ausgeschieden, und ähnliches wurde beim Tee beobachtet [*Joel*[17])]. Subcutane Harnsäureinjektionen beim Menschen bewirkten ein Plus an Harnsäureausscheidung, das größer ist, als die injizierte Quantität. Intra*venöse* Injektionen gaben wenigstens in einigen Fällen, nicht in allen, das gleiche Resultat. Man nimmt in solchen Fällen an, daß die eingeführte Harnsäure als Reiz zu vermehrter Harnsäureausscheidung wirke, deshalb die Bezeichnung „Reizharnsäure". Ob dieses Plus neugebildet wird oder von früher her retiniert war, ist noch nicht entschieden. Auch andere Purinstoffe, z. B. Guanyl- und Adenylsäure, haben wahrscheinlich die gleiche Eigenschaft [*Rosenfeld*[17a])]. Diese Reizwirkung kommt aber noch anderen Stoffen zu, die nichts mit den

Purinen zu tun haben, so dem therapeutisch verwendeten Atophan. Weiter haben *Inaoka* und *Retzlaff*[18]) gefunden, daß Alkoholgaben bei purinarmer Kost den Harnsäurespiegel im Blut erhöhten. Alle diese chemisch so verschiedenen Körper, die so die Harnsäure im Blut oder Harn vermehren, müssen deshalb eine Eigenschaft gemeinsam haben, und es liegt am nächsten, anzunehmen, daß sie einfach als Gifte wirken und als solche den Stoffwechsel beeinflussen. Beim Alkohol ist diese Annahme ziemlich plausibel. Auch bei der subcutan injizierten Harnsäure glauben *Soetbeer* und *Ibrahim*[19]), daß sie als Gift auf den Organismus wirkt. Ist nun aber die vermehrte Harnsäureausscheidung das einzige Symptom dieser Giftwirkung? Es ist dies kaum anzunehmen. Allerdings habe ich bei den erwähnten Autoren keine Angabe über etwaige andere pathologische Ausscheidungen gefunden. Dagegen sagt *Moraczewski*[20]), daß bei Leberkrankheiten, Blutkrankheiten, Kachexien, wo sicher endogene Gifte, analog den erwähnten exogenen, den Stoffwechsel stören, Harnsäure und *Indican* in gleichem Maße erhöht seien.

Wenn wir diesen Gedankengang noch weiter verfolgen, so müssen wir uns fragen: Ist nicht *jede* vermehrte Harnsäureausscheidung, ist nicht die Harnsäureausscheidung überhaupt ein Symptom gestörten Stoffwechsels? Diese Auffassung ist nicht neu, denn schon *Virchow*[21]) schreibt: „Das reichliche Vorkommen der Harnsäure läßt auf eine gewisse Mangelhaftigkeit der Oxydation schließen, welche wiederum sowohl durch eine Unvollkommenheit der Respiration, als auch durch die Anwesenheit zu großer Massen von zersetzungsfähigen Stoffen bedingt sein kann". Er nimmt also gewisse Anomalien des Stoffwechsels als Ursache der reichlichen Harnsäureausscheidung an. Und *Lahmann*[22]) meint, daß in manchen Fällen die Harnsäure einen greifbaren Maßstab für das Vorhandensein von Schädlichkeiten biete, währenddem andere anormale Stoffwechselprodukte schwieriger nachzuweisen seien. Worin eine solche Stoffwechselstörung bestehen kann, darüber äußert sich *Berg*[23]) folgendermaßen:

„Führen wir dem Organismus eine Nahrung zu, die mehr Säurebildner als anorganische Basen hat, so ist die erste Folge ein Anstieg der Harnsäureproduktion im Organismus". Die Säurebildner, falls sie nicht durch Basen neutralisiert werden, verändern nämlich die Reaktion des Blutes und so die Reaktion eines wichtigen Mediums. Dieses hat zur Folge, daß anormale Stoffwechselvorgänge eintreten, die zur Bildung von Harnsäure führen. Zugleich sinkt infolge dieser Beschaffenheit des Blutes auch die säurelösende Eigenschaft des Harns, so daß die gebildete Harnsäure nicht vollständig ausgeschieden werden kann. Wird dann das Blut wieder alkalischer, steigt somit auch die säurelösende Eigenschaft des Harns, so werden diese retinierten Harnsäuremassen wieder ausgeschwemmt. „Die exogene Harnsäure hat also

keinen oder fast keinen Zusammenhang mit dem Gehalt der Nahrung an Purinbasen, ist dagegen abhängig von den äquivalenten Verhältnis der Nahrung insofern, als eine säurereiche Ernährung, ganz besonders, wenn sie sehr eiweißreich ist, die Veranlassung zu reichlicher Harnsäurebildung gibt.“ Einen Beweis für die Richtigkeit dieses Satzes sah ich bei der Harnsäureuntersuchung von 2 Patienten, die Schrothsche Kuren machten. (Nicht in die Tabelle aufgenommen, weil erst nachträglich dazu gekommen.) Obwohl beide purinfreie Kost erhielten, war bei dem einen die Harnsäureausscheidung mitunter sehr beträchtlich, bei dem andern sank sie wenigstens nie unter die Grenze des normalen Wertes. Schon *Möller*[27]) macht auf diese Tatsache bei Schrothschen Kuren aufmerksam. Deshalb aber die Harnsäure als Krankheitsursache anzunehmen, wie er es tut, halte ich mich nicht für berechtigt. Als Nahrungsmittel mit Säurenüberschuß gibt *Berg* in seinem Buch ,,Die Vitamine“ an: Alle Fleischsorten, Fette, Eier, Samen, Pflanzenknospen, als solche mit Basenüberschuß: Wurzeln, Knollen, Stengel, Blätter, Zwiebeln, Früchte. Er meint sogar, daß die Bildung von Harnsäure im menschlichen Organismus überhaupt aufhören würde, wenn in unserer Nahrung dauernd mehr Äquivalente anorganischer Basen als anorganischer Säuren enthalten wären. Er führt das Beispiel seines Jungen an, der mit einer sehr basenreichen Diät die ersten 2 Jahre seines Lebens überhaupt keine Harnsäure ausschied. Eine ganz gleiche Stellung nimmt *Röse*[24]) ein, wenn er sagt: ,,Die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure als auch das Harnsäurelösungsvermögen stehen in einem ganz innigen Wechselverhältnis zum Basengehalt der Nahrung“. Wenn diese Tatsachen bisher nicht mehr beachtet worden sind, so kommt dies daher, daß sie nicht ganz offen zutage liegen. Da nämlich eine säurenreiche Nahrung die Harnsäurebildung zwar erhöht, aber zugleich das Lösungsvermögen des Harns für Harnsäure herabsetzt, so wird der erste Vorgang oft durch den zweiten ganz maskiert. So zeigten z. B. unsere Patienten, die während einiger Tage Rohkost erhielten, während dieser Zeit keine abweichenden Harnsäurewerte. Nur wenn, wie bei *Bergs* Versuchen, abwechselnd säure- und basenreiche Diät gegeben wird, werden die Zusamenhänge klar. Aus Zahlen, wie ich sie z. B. in meiner Tabelle angegeben habe, aber auch aus Werten, wie sie bei *purinfreier* Diät sich ergeben, kann demnach nicht zu viel geschlossen werden. Es kann ja eine geringe Harnsäuremenge im Harn einer starken Harnsäurebildung im Organismus, aber einem geringen Lösungsvermögen des Harns entsprechen. Aus all dem läßt sich der Schluß ziehen, daß unsere Nahrung mehr Basen als Säuren enthalten soll, was heute bei den meisten Menschen wohl kaum der Fall sein dürfte. Wie *Ziegelroth*[25]) aber ganz richtig sagt, ist es mit einfacher vegetarischer Diät nicht getan. Viele vegetarisch lebende Völker scheiden sehr viel Harnsäure aus,

und zwar einfach, weil sie Getreideesser sind. Ein gewisses Quantum Fleisch kann sehr wohl genossen werden, wenn zugleich genügend Basenäquivalente in der Nahrung sind, um seine Säurenäquivalente zu neutralisieren.

Wir sehen somit, daß die Harnsäure wahrscheinlich bei sehr vielen Affektionen eine gewisse Rolle spielt, ohne daß sie die Grenze des Normalen wesentlich zu überschreiten braucht. Falsch ist es aber, sie als *Ursache* dieser Krankheit zu bezeichnen und falsch, sie eliminieren zu wollen durch Ausschaltung der Purine aus der Nahrung. Sie ist vielmehr *Symptom* einer Stoffwechselstörung und in ihrer Quantität abhängig von dem Verhältnis der Basen- und Säureäquivalente. Ich glaube zwar nicht, daß jede Harnsäure beim Menschen schon als pathologisch zu betrachten ist, wie *Berg* es meint. Aber jedenfalls wird ihre Produktion bei der angegebenen Ernährung stark abnehmen. Ob wir dazu kommen werden, eine Normalzahl zu fixieren, wird sich zeigen, wenn einmal größere Versuche mit dieser Ernährungsweise gemacht worden sind.

Literatur.

[1]) *Sydenham*, Abhandlung über die Gicht. 1681. — [2]) *Klinkert*, Berl. med. Wochenschr. **58**, 25. 1921. — [3]) *Adler*, Med. Klinik 8, 1833. 1902. — [4]) *Cohn*, Dtsch. med. Wochenschr. **47**, 470. 1921. — [5]) *Harpuder* und *Spitz*, Klin. Wochenschr. **5**, 706. 1926. — [6]) *Goldscheider*, Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therapie **16**, 321. 1912. — [7]) *Mayer*, Zeitschr. f. klin. Med. **81**, 438. 1915. — [8]) *Brugsch*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. **11**, 129. 1914. — [9]) *Kocher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**, 380. 1914. — [10]) *Ljungdahl*, Zeitschr. f. klin. Med. **79**, 177. 1914. — [11]) *Haig*, Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten. 2. deutsche Ausgabe von Max Bircher-Benner. — [12]) *Kolmes*, Arch. of neurol. a. psychiatry **11**, 195. 1924. — [13]) *Ruhemann*, Berl. klin. Wochenschr. **39**, 27. 1902. — [14]) *Sahli*, Klinische Untersuchungsmethoden. 6. Aufl. Bd. II, S. 124. 1914. — [15]) *Faber* und *Gottlieb*, Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therapie **23**, 434. 1919. — [16]) *Mares*, zitiert nach *Mendel*, Klin. Wochenschr. **1**, 1261. 1922. — [17]) *Joel*, Klin. Wochenschr. **1**, 735. 1922. — [17a]) *Rosenfeld*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **138**, 280. 1924. — [18]) *Inaoka* und *Retzlaff*, Klin. Wochenschr. **3**, 1947. 1924. — [19]) *Soetbeer* und *Ibrahim*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 1. 1902. — [20]) *Moraczewski*, Zeitschr. f. klin. Med. **79**, 248. 1914. — [21]) *Virchow*, Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Bd. I, S. 30. 1854. — [22]) *Lahmann*, Die diätetische Blutmischung. 10. Aufl., S. 67. — [23]) *Berg*, Münch. med. Wochenschr. **61**, 1275. 1914. — [24]) *Röse*, Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therapie **18**, 513. 1914. — [25]) *Ziegelroth*, Arch. f. phys.-diät. Therapie **16**, 45. 1914. — [26]) *Winsch*, Blätter f. biol. Med. **9**, 42. 1921. — [27]) *Möller*, Das diätetische Heilverfahren Schroths. Leipzig 1920.

(Aus der I. medizinischen Klinik der Charité Berlin.)

Untersuchungen komatöser und präkomatöser Zustände bei Diabetes mit der biologischen Leukocytenkurve.

Von

Dr. Klaus Barner.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. September 1926.)

Einer Anregung Prof. *V. Schillings* folgend habe ich bei einer Anzahl Diabetikern mit und ohne Komplikationen fortlaufend das weiße Blutbild untersucht, es in „Hämogrammkurven" zusammengestellt, und will in folgendem das Ergebnis der Untersuchungen mitteilen.

Was zunächst die nicht komplizierten Zuckerfälle (ohne Koma oder Präkoma) anbelangt, kann ich mich kurz fassen. Untersucht sind 11 Fälle, Männer und Frauen, die mehr oder weniger Zucker ausschieden, Aceton, wenn überhaupt, nur in Spuren. Bei all diesen Fällen verhält sich das Hämogramm normal, zeigt keine Abweichung. Eine Wiedergabe der Resultate erübrigt sich.

Anders bei den Fällen, die im Koma oder Präkoma in die Klinik eingeliefert wurden, die das typische Bild der Säurevergiftung zeigten: starken Acetongeruch, große Atmung, weiche Bulbi, im Urin sehr stark ausfallende Reaktionen auf Acetonkörper und Zucker. Untersucht wurden 4 Fälle; es handelt sich um 2 Frauen, die je zweimal im Koma respektive Präkoma eingeliefert wurden. Die Untersuchungsbedingungen waren überall die gleichen: Das Blut wurde morgens nüchtern aus dem Ohrläppchen entnommen, nach *May-Grünwald* gefärbt und ausgezählt. Ferner wurde verschiedentlich der Blutzucker und täglich die ausgeschiedene Urinzuckermenge und Acetonkörpermenge (Mikromethode nach *Lublin*) untersucht.

Fall 1. Frau Gr., seit mehreren Jahren zuckerkrank, wird am 25. XI. 1925 eingeliefert. Eine sofort vorgenommene Blutuntersuchung ergibt eine Linksverschiebung von 34 (siehe Kurve 1), starke relative Vermehrung der Neutrophilen, Verschiebung bis zu den Myelocyten, niedrige Lymphocytenwerte, Fehlen der Eosinophilen: also das Blutbild, wie man es bei einer Infektion zu sehen gewohnt ist. Die ausgeschiedene Acetonmenge betrug im Urin 14 g. Patientin bekam sofort Insulin, und unter dieser fortlaufenden Insulinbehandlung ging von Tag zu Tag

die Acetonmenge sehr schnell zurück bis zum Schwinden. Das Blutbild änderte sich, die Linksverschiebung ging zurück, die Neutrophilenwerte sanken, die Eosinophilen erschienen wieder und die Lymphocyten sind gestiegen (lymphocytäre Heilphase); Patientin wurde als gebessert entlassen.

Abb. 1.

Abb. 2.

Am 8. II. 1926 wird sie wieder in Koma eingeliefert. Die entsprechenden Untersuchungen ergaben das gleiche Bild wie das erste. Wieder stark positive Acetonreaktion, starke Linksverschiebung und unter Insulin Zurückgehen der Beschwerden, Änderung des Blutbildes zum Normalen hin, auch hier wieder die lymphocytäre Heilphase (siehe Kurve 2).

Fall 2. Frau St., seit 1925 zuckerkrank, kam in bedenklichem Zustand in die Poliklinik: starker Acetongeruch, weiche Bulbi, Müdigkeit. Sie wurde sofort der Klinik überwiesen. Die Untersuchungen zeigten hier den ähnlichen Verlauf wie beim vorhergehenden Fall, nur nicht so ausgesprochen; die Linksverschiebung

geht langsamer zurück. Schneller reagiert ihr Blutbild nach der 2. Einlieferung im Präkoma. Hier verschwinden unter Insulin sehr bald die Acetonkörper und entsprechend geht das Blutbild, das beim Eintritt sehr junge Formen bis zum Promyelocyten erkennen ließ, auf die Norm zurück (Kurve 3). Auch hier wieder zunächst hohe Neutrophilenzahlen, Aneosinophilie, niedrige Lymphocytenwerte. Dann im Lauf der Behandlung Absinken der Neutrophilen, Verschwinden der jungen Formen, Wiederauftreten der Eosinophilen und hohe Lymphocytenwerte.

Abb. 3.

Im Experiment haben wir bei einer schweren Zuckerpatientin, die seit langem in der Klinik liegt, die dauernd unter Insulin steht, dieses weggelassen, um eine Acetonurie hervorzurufen, und haben das Blutbild verfolgt. Auch in diesem Fall zeigt sich die Parallelität der Acetonkörperausscheidung und der Linksverschiebung. Die Insulinmenge wird von Tag zu Tag geringer; entsprechend steigt die Acetonkörperausscheidung, das Blutbild verschiebt sich nach links; es treten jugendliche Zellen auf. Als die Patientin über Beschwerden klagt, wird die Insulinmenge wieder vergrößert und unter ihrem Einfluß wird die Acetonurie geringer und verschwindet, die Linksverschiebung geht zurück (s. Kurve 4). Das eigenartige an dieser Kurve ist, daß die Linksverschiebung der Acetonausscheidung um einen Tag vorausgeht, was wir sonst nicht beobachtet haben. Fernerhin fällt hier auf, daß die Eosinophilen nicht verschwinden, daß das Verhalten der Lymphocyten nicht so ausgesprochen ist, wie bei den vorhergehenden Fällen.

Fragen wir uns nach der Ursache der Linksverschiebung, so können wir wohl sagen, daß das Knochenmark und damit das Blutbild von Stoffwechselvorgängen beeinflußt wird und daß die Acetonkörper wohl die Ursache sind. In welcher chemischen Stufe, ob als β-Oxybuttersäure oder als Acetessigsäure, oder als Aceton, das bleibt wei-

teren Untersuchungen vorbehalten. Unbeantwortet bleibt fernerhin die Frage: Wie wirken diese Acetonkörper? Rufen sie eine Wasserstoffionenkonzentrationsänderung hervor? Tritt eine Verschiebung in den Pufferungsverhältnissen des Blutes ein? Im Hinblick auf das eigenartige Verhalten der Linksverschiebung im letzten Falle, ihr Vorhergehen vor dem Auftreten der Acetonurie, bleibt weiterhin zu untersuchen, ob der Acetonspiegel im Blut schon erhöht ist, bevor Aceton im Urin auftritt, und somit die früher auftretende Linksverschiebung erklärt.

Abb. 4.

Zusammenfassend können wir sagen: Bei den unkomplizierten Zuckerfällen kein Abweichen des Blutbildes vom Normalen. Bei den komplizierten Fällen starke Acetonausscheidung und entsprechend eine Linksverschiebung des weißen Blutbildes bis zum Promyelocyten. Auf diese Parallelität der Schwere des Falles und der Größe der Linksverschiebung sei noch einmal hingewiesen. Unter Insulinbehandlung Zurückgehen und Schwinden der Acetonurie, Übergang des jugendlichen Blutbildes in das Lymphocytäre und Normale.

Praktischen Wert hat das Hämogramm beim Diabetes insofern, als die Linksverschiebung zuweilen eher auftritt als die Acetonurie, und als man bei Beurteilung des Blutbildes überhaupt wissen muß, daß auch im Koma oder Präkoma des Diabetes eine Linksverschiebung auftritt.

(Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Helsingfors. — Vorstand: Prof. Dr. *R. Ehrström.*)

Zur Frage des gastrointestinalen Ursprungs der perniziösen Anämie.

Von
Robert Ehrström.

(Eingegangen am 27. September 1926.)

I. Darmparasiten und perniziöse Anämie.

J. V. Runeberg und seine Schüler, in erster Linie *O. Schauman*, haben die grundlegenden Untersuchungen ausgeführt, durch welche nachgewiesen worden ist, daß Bothriocephalus latus eine perniziöse Anämie auszulösen vermag. Daß dies in Finnland stattgefunden hat, steht zweifellos mit der dortigen ungewöhnlichen Häufigkeit des Wurms im Zusammenhang. Wie ich[13]) neulich habe darlegen können, beherbergen, niedrig berechnet, 20—25% der Einwohner des Landes den breiten Bandwurm. In einer Bevölkerung von 3,5 Millionen gibt es demnach wenigstens $^1/_2$—$^3/_4$ Millionen Bothriocephalusträger. Obwohl der Wurm nur bei einer sehr geringen Zahl derselben eine perniziöse Anämie hervorruft, muß jedoch die absolute Anzahl Anämiefälle verhältnismäßig groß werden, weshalb die Bothriocephalusanämie, die in Ländern mit geringer Wurmfrequenz eine Seltenheit ist, in Finnland eine gewöhnliche Erscheinung darstellt. In der Tat dürfte die Anzahl solcher Fälle pro Jahr sich auf etwa 100 belaufen. Dieser an und für sich imponierende Betrag gibt indessen an, daß 0,1, höchstens 0,5‰ sämtlicher Bothriocephalusträger an perniziöser Anämie erkranken.

Die letzterwähnten zahlenmäßigen Werte wiederum sagen aus, daß das durchschnittliche Auftreten *eines* Falles von Bothriocephalusanämie jährlich innerhalb eines bestimmten Gebietes eine Anzahl von ca. 10 000 Bothriocephalusträgern oder mehr voraussetzt. Bei der spärlichen Verbreitung des betreffenden Parasiten in den meisten Kulturländern sind große Gebiete und große Bevölkerungsgruppen erforderlich, damit diese Bedingungen vorliegen sollen. Die einzigen Gegenden Europas außer Finnland, wo dieses der Fall ist, sind die baltischen Staaten und gewisse Teile Rußlands, vornehmlich St. Petersburg mit Umgegend. Charakteristisch hierfür ist, daß, als *Askanazy*[1])

im Jahre 1895 eine Überrechnung der bisher veröffentlichen Fälle von Bothriocephalusanämie vornahm und die Summe 125 erhielt, die meisten dieser Fälle aus Finnland stammten und nur 3 der übrigen außerhalb der Grenzen des damaligen russischen Reichs beobachtet worden waren.

In Schweden mit seiner Bevölkerung von etwa 6 Millionen sind in den letzten 30 Jahren nur 4 Fälle von Bothriocephalusanämie veröffentlicht worden [*Bruhn-Fåhraeus*[7]) 1896, *Fischer*[16]) 1904 und *Grönberg*[20]) 1925], also durchschnittlich ein Fall jedes 7. oder 8. Jahr, trotzdem die Aufmerksamkeit auf die Krankheit gerichtet gewesen ist. Die Seltenheit der Bothriocephalusanämie läßt sich dadurch erklären, daß die Zahl der Bothriocephaluswirte in Schweden kaum auf mehr als ein oder ein paar tausend geschätzt werden kann. Im südlichen Schweden ist der Wurm außerordentlich selten, im mittleren und nördlichen Schweden, wenigstens bis zur Gegend um Umeå herum (laut Angaben von *Israel Holmgren* und *Odin*), kommen lediglich verstreute Fälle vor, und nur in einem kleinen nicht näher begrenzten Gebiet im nördlichen Schweden, in spärlich bevölkerten Gegenden hat der Wurm eine größere Verbreitung.

In Dänemark, dessen Einwohnerzahl derjenigen Finnlands ungefähr gleichkommt, finden sich keine endemischen Herde, und die Bothriocephalusträger dürften höchstens in Hunderten gezählt werden können. Dort ist, meines Wissens, nur ein Fall von Bothriocephalusanämie beobachtet worden [*Faber*[15]) 1893]. Aus Norwegen, wo der Wurm selten ist, liegt kein Fall vor.

Nach *Zschokke*[50]) war Bothriocephalus latus früher in der Schweiz recht gemein, speziell um den Genfer See herum, wo 10% der Bevölkerung infiziert war. Bereits um das Jahr 1887 war die Infektionsintensität daselbst bis auf 1% hinuntergegangen. Die gesamte Bevölkerung des Landes von ca. $3^1/_2$ Millionen dürfte deshalb zu jenem Zeitpunkt kaum mehr als einige tausend Bothriocephalusträger beherbergt haben. Seitdem hat die Wurmhäufigkeit wahrscheinlich noch mehr abgenommen. Mit diesem recht niedrigen Wert für die Zahl der Bothriocephalusträger stimmt gut überein, daß in den Jahren 1887—1922 insgesamt nur 9 Fälle von perniziöser Anämie aus der Schweiz veröffentlicht worden sind [*Lichtheim*[27]) 1887, *Roux*[38]) 1887, *Bard*[4]) 1902, *Krantz*[26]) 1906, *Cramer*[9]) 1922, und ein Fall von aplastischer Anämie *Sahli*[40]) 1912 im Zusammenhang mit Bothriocephalus].

Auch in Deutschland ist die Bothriocephalusanämie eine Seltenheit. Als *Ewald*[14]) im Jahre 1896, also 10 Jahre, nachdem die Krankheit bekannt geworden war, der Berliner med. Gesellschaft einen Fall demonstrierte, konnte er aus seiner Heimat nur von *Fr. Müller*[29]) 1889 und *Pariser*[33]) 1893 gemachte Beobachtungen anführen und äußerte, „daß solche Fälle im ganzen doch sehr selten bei uns vorkommen und

immerhin der Demonstration wert sind". Seitdem habe ich nur 4 Fälle erwähnt gefunden [*Neubecker*[31]) 1898, 2 Fälle, *Zinn*[49]) 1903, *Herzog*[22]) 1920].

Selbst wenn man darüber hinaus einige Fälle beobachtet hätte, die nicht veröffentlicht worden sind, so veranschaulichen jedenfalls die spärlichen Berichte — 7 Fälle in gut 30 Jahren —, wie selten eine Bothriocephalusanämie innerhalb der Bevölkerung Deutschlands von 60—70 Millionen auftritt. Weil Bothriocephalus in großen Teilen Deutschlands überhaupt nicht vorkommt und nur einige kleinere endemische Herde vorhanden sind, der wichtigste in Ostpreußen um das Kurische und das Frische Haff [*Braun*[6])] herum, beläuft sich die Anzahl der Bothriocephaluswirte im ganzen Lande wohl kaum auf 10 000. Voraussetzungen für einen Fall jährlich im Durchschnitt dürften deshalb nicht vorliegen, und die veröffentlichten Beobachtungen, ein Fall von Bothriocephalusanämie durchschnittlich jedes 4. Jahr, entspricht dem, was man auf Grund der Erfahrungen aus Finnland zu erwarten hat.

Was die übrigen europäischen Länder anbelangt, liegen Beobachtungen über die Bothriocephalusanämie vor nur aus Frankreich, 3 Fälle [*Reymond*[36]) 1887, *Courmonts et André*[8]) 1903 und *Ravaud*[34]) 1908] und aus Rumänien ein Fall [*Babes*[2]) 1895].

In den Vereinigten Staaten Amerikas sind 4 Fälle veröffentlicht worden [*Thompson*[47]) 1895, *Meyer*[28]) 1895, *Wilson*[48]) 1902]. Alle 3 Autoren weisen auf die Seltenheit der Bothriocephalusanämie in Amerika hin, und sehr interessant ist, daß von sämtlichen 4 Fällen 2 Fälle Finnländer betreffen, einer eine Russischpolin und einer einen Fischhändler aus Ostpreußen, keiner einen eingeborenen Amerikaner.

Insgesamt ist es mir somit gelungen, bloß 29 außerhalb Finnlands, Baltikums und Rußlands beobachtete Fälle in der Literatur zu finden. Die Zahl ist auffallend gering, wenn man berücksichtigt, daß ein ganz spezielles Interesse der Bothriocephalusanämie gewidmet worden ist, weil sie ausnahmsweise ein handgreifliches ursächliches Moment in der so rätselhaften Ätiologie der perniziösen Anämie geliefert hat. Die Zahl veranschaulicht die Seltenheit der Bothriocephalusanämie und bestätigt das früher Erwähnte, daß es die große Häufigkeit von Bothriocephalus latus vornehmlich in Finnland, aber auch in Rußland und Baltikum gewesen ist, die die Feststellung der bedeutsamen Tatsache ermöglicht hat, daß ein Darmparasit eine perniziöse Anämie auslösen kann. Gleichzeitig aber entsteht die Frage, ob nicht diese ungewöhnliche Häufigkeit des Wurms eine Überschätzung seiner Bedeutung auf Kosten der übrigen Darmparasiten veranlaßt hat.

Wie bekannt, hat es sich erwiesen, daß auch andere Darmparasiten außer Bothriocephalus als Krankheitserreger bei der perniziösen Anämie

auftreten können, und es fragt sich nun, wie oft diese Darmparasiten im Verhältnis zu ihrer Frequenz eine perniziöse Anämie auslösen, ob sie es ungefähr ebensooft wie Bothriocephalus tun oder nicht.

In Finnland ist die Infektionsintensität für Taenia saginata etwa 0,1⁰/₀₀, 300—400 Fällen einer solchen Helminthiasis pro Jahr entsprechend[13]). Sollte Taenia saginata eine perniziöse Anämie ebensooft wie Bothriocephalus hervorrufen, so würde bei der in Finnland herrschenden Taeniafrequenz ein Fall von Taeniaanämie durchschnittlich nur jedes 20. Jahr dort auftreten. Mit analogen Verhältnissen können wir in Schweden, Dänemark, Norwegen und der Schweiz rechnen. Es ist angesichts dieser Umstände nicht merkwürdig, daß in sämtlichen diesen Ländern insgesamt nur ein durch Taenia saginata ausgelöster Fall von perniziöser Anämie veröffentlicht worden ist. Der Fall stammt aus der Schweiz, ist von *Schreiber*[45]) im Jahre 1908 und 15 Jahre später von *Nägeli*[30]) beschrieben worden, welcher die Rezidivfreiheit des Patienten feststellte.

Obwohl Taenia saginata der in Deutschland häufigste Bandwurm ist, kann seine Verbreitung daselbst doch keineswegs mit der Verbreitung von Bothriocephalus in Gegenden, wo dieser endemisch ist, verglichen werden. Die Literatur gibt uns keine Aufschlüsse über die Taeniahäufigkeit in Deutschland. Die von *Braun*[6]) gelieferten Angaben lassen vermuten, daß in Deutschland 1—6% des Schlachtviehs mit Finnen infiziert ist. Da eine ungefähr entsprechende Infektion des Schlachtviehs in Finnland zu einer Infektionsintensität beim Menschen von ca. 0,1⁰/₀₀ geführt hat, so kann die Infektionsintensität in Deutschland, auch wenn der Genuß von rohem Fleisch dort üblicher als in Finnland ist, doch kaum größer sein als unter 1⁰/₀₀. Als Maximalzahl der Taenia-saginata-Wirte in Deutschland kann 50 000 postuliert werden. Bei einer gleich großen Anämiefrequenz wie für Bothriocephalusträger würden jährlich nur einige vereinzelte Fälle in der großen Bevölkerung auftreten können. Daß viele von diesen der Beobachtung entgehen, scheint mehr als wahrscheinlich zu sein, ist doch die Bedeutung von Taenia saginata für die Pathogenese der perniziösen Anämie nicht in demselben Grade in das allgemeine Bewußtsein eingedrungen, wie die von Bothriocephalus. Hierzu kommt, daß Taenia saginata ihre Gegenwart in einer viel auffälligeren Weise zu erkennen gibt als Bothriocephalus, und daß die Taeniasaginataträger deshalb ihren Wurm eine kürzere Zeit beherbergen als die Bothriocephalusträger — wodurch die Voraussetzungen für die Entstehung einer Anämie geringer werden.

Bei solchen Umständen ist es recht bemerkenswert, daß im Jahre 1896, als *Ewald*[14]), wie bereits erwähnt, nur auf 3 in Deutschland beobachtete Fälle von Bothriocephalusanämie hinweisen konnte, 2 Fälle von Taeniaanämie schon veröffentlicht worden waren [*Nonne*[32]) 1893

und *Friedelij*[17]) 1896]. Später sind 4 Fälle hinzugekommen [*E. Becker*[5]) 1900, *Rekzeh*[35]) 1902, *Eisenlohr* und *Poggenpol*[44]].

Insgesamt hat man somit in Deutschland im Laufe von ungefähr 30 Jahren über 6 Fälle von Taeniaanämie berichtet. Die Zahl der Bothriocephalusanämiefälle beträgt 7. Wenn auch die Zahl der Taenia-saginata-Träger in Deutschland wahrscheinlich erheblich größer ist als die der Bothriocephaluswirte, ist die Differenz jedoch nicht so groß, daß man darüber hinwegkommen könnte, daß Taenia saginata in einer mit Bothriocephalus vergleichbaren Ausdehnung eine perniziöse Anämie bei den Parasitträgern ausgelöst habe. Hier scheint kein wesentlicher Unterschied, höchstens ein Unterschied des Grades vorzuliegen. Wenn die Relationszahl Anämie: Parasitträger für den einen Parasiten 1 : 10 000 ausmacht, ist sie für den anderen vielleicht 1 : 20 000.

Die Erfahrung aus Finnland spricht dafür, daß auch *Ascaris lumbricoides ungefähr ebenso häufig wie Bothriocephalus und Taenia saginata eine perniziöse Anämie bei ihren Trägern auslösen könne.* Der Spulwurm ist ein in Finnland ziemlich häufiger, doch sehr ungleichmäßig über das Land verstreuter Parasit. Im Vergleich zu Bothriocephalus ist er indessen selten, und die Anzahl der Ascaristräger kann sich kaum auf mehr als einige tausend belaufen. Durch diesen Wurm ausgelöste perniziöse Anämie ist in den letzten 30 Jahren in 4 Fällen beobachtet worden [*Runeberg*[39]) 1886, *Karvonen*[25]) 1893, *Savolin*[42]) 1922 2 Fälle]. In all diesen Fällen führte die Entfernung des Parasiten zur Heilung. Außerhalb Finnlands haben 3 Fälle von Ascarisanämie Erwähnung gefunden, 2 in Deutschland [*Demme*[46]), *Sakheim*[41]) 1921] und einer in England [*Gomess*[19]) 1907]. *Demmes* und *Gomess*' Fälle gingen zur Heilung. Außerdem mag eine Angabe von *Baelz*[3]) Erwähnung finden. Schon im Jahre 1883 gibt er an, daß „schwere Anämien" mehrmals in Japan beobachtet worden und nach Abtreibung des Wurms verschwunden sind. Nach ihm ist dieser Wurm der in Japan häufigste, dann folgt Taemia saginata und erst als dritter Bothriocephalus. Meines Wissens sind weder Taenia- noch Bothriocephalusanämien aus Japan beschrieben worden.

So selten wie Taenia solium in den Kulturstaaten geworden ist, ist es von großer prinzipieller Bedeutung, daß man nicht weniger als 2 Fälle von perniziöser Anämie im Zusammenhang mit diesem Parasiten beobachtet hat, in beiden Fällen mit Heilung nach Abtreibung des Wurms. Der eine Fall stammt aus Deutschland [*Dirksen*[11]) 1902], der andere aus Cypern [*Dervis*[10]) 1924]. Auch scheint es mir von prinzipieller Bedeutung zu sein, festzulegen, daß zwei in Europa so selten vorkommende Schmarotzer wie Hymenolepis nana [*Rossi*[37]) 2 Fälle 1913] und Anguillula intestinalis [*Hemsen*[21]) 1923] als Auslöser einer perniziösen Anämie haben beobachtet werden können. Dasselbe

gilt von einer Observation aus Finnland, daß ein im Darm schmarotzender Protozo, Lamblia intestinalis, als Krankheitserreger bei der perniziösen Anämie auftreten kann [*Savolin*[43]) 2 Fälle 1926]. Zu bemerken ist außerdem die Beobachtung einer perniziösen Anämie bei Fasciola hepatica (Distomum hepaticum) [*Gluzinski*[18]) 1909].

Eine Sonderstellung nehmen Ancylostoma duodenale bzw. Necator americanus und Trichocephalus trichiurus ein. Als wirkliche Blutsauger verursachen diese eine posthämorrhagische Anämie mit der für dieselbe charakteristischen Blutbildung. Gesellt sich hierzu eine perniziöse Anämie, wird sowohl das Krankheitsbild wie die Blutveränderung nicht typisch, indem zwei pathogenetische Faktoren zusammenwirken und miteinander konkurrieren. Daß unter den zahlreichen Anämiefällen bei Ancylostomiasis und Trichocephalosiasis auch Fälle von perniziöser Anämie vorkommen, wird gleichfalls von den meisten Hämatologen geltend gemacht. Wahrscheinlich verhält es sich bei den Trägern dieser Parasiten so, daß die Mehrzahl der Anämien zu den einfachen posthämorrhagischen zu zählen sind, während — wie es bei den übrigen Parasiten der Fall ist — eine perniziöse Anämie nur bei einer geringen Anzahl ausgelöst wird.

Die aufgeworfene Frage, inwiefern Bothriocephalus latus hinsichtlich der Fähigkeit, eine perniziöse Anämie auszulösen, eine Sonderstellung unter den Darmschmarotzern einnimmt, scheint an der Hand dieser Beobachtungen verneint werden zu können. Die Bedeutung des Bothriocephalus ist auf Grund seiner beispiellosen Häufigkeit in Finnland auf Kosten der übrigen Darmparasiten ganz überschätzt worden. Eine große Menge anderer Parasiten haben eine gleichartige Tendenz, die betreffende Krankheit hervorzurufen, und tun es, wenn man ihre Frequenz berücksichtigt, in analogem Umfang. Ein wesentlicher, geschweige denn prinzipieller Unterschied zwischen den verschiedenen Arten liegt nicht vor, höchstens ein Unterschied des Grades, so daß die eine Art etwas häufiger eine Anämie auslöst als die andere. Von allen Arten, Bothriocephalus mit einbegriffen, gilt, daß ein Anämiefall höchstens bei einem Parasitenträger unter Tausenden oder Zehntausenden auftritt.

II. Theoretisches.

Die Tatsache, daß Bothriocephalus eine Anämie auslöst, hat man durch die Annahme eines spezifischen Giftes erklären wollen, das der Wurm erzeugen sollte, und das bei dafür empfindlichen Individuen eine Hämolyse mit dadurch bedingten Blutveränderungen und Krankheitszuständen veranlassen würde. Viel Arbeit hat man darauf verwendet, dieses Gift zu finden, eine Arbeit, die erfolglos geblieben ist. Da aber, wie oben dargelegt wurde, die Fähigkeit, eine perniziöse Anämie zu erzeugen, durchaus keine dem Bothriocephalus einzig und allein

und im exquisiten Grade zukommende Eigenschaft ist, sondern eine Eigenschaft, die dieser Wurm mit zahlreichen anderen Darmschmarotzern verschiedener Ordnungen und Familien innerhalb des zoologischen Systems — Cestoden, Nematoden, Protozoen bzw. Trematoden (Fasciola) — teilt, so dürfte kaum anzunehmen sein, daß Causa mali einem spezifischen, von allen diesen Tierarten, die einander zoologisch recht fern stehen, erzeugten Gift zuzuschreiben wäre. Eine Erklärung auf Umwegen ist auch der Gedanke, daß die verschiedenen Arten je ein gleichartig wirkendes hämolysierendes Gift erzeugen würden.

Das Einfachste und Natürlichste ist, das für alle diese Parasiten Gemeinsame, und zwar ihre Lokalisation im Verdauungsapparat, als Ausgangspunkt der Erörterung festzustellen. Hierzu liegt um so mehr Anlaß vor, als mehrere Richtlinien in der Pathogenese der perniziösen Anämie auch sonst gegen den Verdauungsapparat konvergieren. *Hunters*[23]) schon 1888 ausgesprochener Gedanke, daß das Primum movens der pathologischen Äußerungen, von denen die perniziöse Anämie ein Ausdruck ist, hierher zu verlegen wäre, hat stets Fürsprecher gehabt, unter ihnen vor allem *Faber*. Er hat neulich in einem Vortrag im American College of Physicians in Detroit[15]) sämtliche Momente zusammengestellt, die den Gedanken von einer gastrointestinalen Pathogenese der perniziösen Anämie stützen, und zwar: das Vorkommen der Krankheit bei Sprue und Darmstrikturen, nach Totalexstirpation des Ventrikels, bei Ventrikelcarcinom wie auch als besonders dominante Symptome Achylie und Glossitis.

Welches sind nun die Prozesse, die sich beim Entstehen einer perniziösen Anämie im Verdauungsapparat abspielen? Liegt irgendeine Möglichkeit für uns vor, das gemeinsame verbindende Phänomen zu finden bei so heterogenen Zuständen wie Sprue und Darmstrikturen, einerseits, und den verhältnismäßig leichteren Störungen, die eine Achylie begleiten oder durch einen Darmschmarotzer verursacht werden, andererseits? Weshalb tritt eine perniziöse Anämie nicht konstant oder oft bei einem dieser Krankheitszustände auf, sondern nur mehr oder weniger ausnahmsweise? Ein Ventrikelcarcinom oder eine Darmstriktur als solche sind nicht häufiger von einer perniziösen Anämie begleitet als ein Bothriocephalus oder eine Taenia saginata.

Um diese Fragen zu beantworten, muß man, meines Erachtens, ganz andere Wege einschlagen als diejenigen, auf denen die Gedanken sich bisher bewegt haben, und zwar in einer Richtung, die ich in einer früheren Arbeit[12]), wenn auch nur mehr beiläufig, berührt habe.

In der Klinik der Anämien haben die morphologischen Gesichtspunkte in den letzten Jahren das hauptsächliche Interesse in Anspruch genommen. Es scheint indessen, als ob die morphologische Technik

und die morphologische Betrachtungsweise innerhalb der Hämathologie allmählich so weit gelangt wären, wie sie führen können. Der positive Austausch wird immer geringer, und die Forschung steht fast immer noch auf dem alten Fleck. Trotzdem liegt eine andere Seite des Anämieproblems nahe an der Hand und fordert zum Nachdenken auf.

Ihre wichtigste Funktion verrichten die roten Blutkörperchen als Träger des Hämoglobins, das auch den größten Teil ihrer Trockensubstanz ausmacht. Ihre Bildung als Zellenelemente ist gleichbedeutend mit einer Synthese von Hämoglobin und ihre Zerstörung mit einem Abbau von Hämoglobin. Nach gemachten Berechnungen werden etwa 12,5 g Hämoglobin täglich gebildet und abgebaut, und im Anschluß daran werden $^1/_{30}$—$^1/_{50}$ der roten Blutkörperchen innerhalb desselben Zeitraumes neugebildet bzw. abgebaut. Diese aufbauende und abbauende Arbeit erfolgt mit einer solchen Gesetzmäßigkeit, daß der Hämoglobin- und Erothrocytengehalt des Körpers, praktisch gesprochen, konstant verbleibt. Ebenso wie wir beispielsweise von einem Traubenzuckerspiegel im Blut sprechen, können wir es von einem Hämoglobinspiegel tun. Wir haben also einen Hämoglobinumsatz, der physiologisch genau geregelt ist, und der mit einem Abbau und einer Neubildung von Zellen, die das Hämoglobin einschließen, kombiniert ist. Daß eine solche minutiös fungierende Regelung erforderlich ist, ist übrigens selbstverständlich, in Anbetracht der außerordentlichen physiologischen Bedeutung des Hämoglobins.

Wie regelt der Körper seinen Hämoglobingehalt, wie sorgt er für das nötige Gleichgewicht zwischen Aufbau und Abbau des Hämoglobins? Diese für die Pathogenese der Anämie so wichtige Frage ist noch unbeantwortet, und gleichwohl scheint es, als ob man den Schlüssel zum Rätsel der Anämie noch nicht besäße, ehe eine Antwort auf diese Frage gegeben worden ist.

Unsere jetzige Kenntnis von den Stoffwechselprozessen lehrt uns, daß der regelnde Einfluß auf dieselben von Hormonen ausgeübt wird. Es sind Hormone, die vornehmlich den Umfang der Synthese und des Abbaues eines chemischen Stoffes bestimmen und diese gegeneinander abgrenzen. Wenn wir beobachten, daß der Grundumsatz von den Thyreoideahormonen, der Kohlenhydratumsatz von den Pankreashormonen, der Fettumsatz von den Hypophysishormonen abhängt, so stehen wir vor den Äußerungen einer Gesetzmäßigkeit, von der wir bisher nur vereinzelte Teile gekannt haben. *Und wenn wir deshalb feststellen, daß auch der Hämoglobinumsatz einer genauen Regelung unterworfen ist, so sind wir nicht nur berechtigt, sondern fast verpflichtet, das Vorhandensein von Hormonen, den speziellen Hormonen des Hämoglobinumsatzes, welche hier schalten und walten, zu postulieren.*

Eine solche theoretische Schlußfolgerung steht nicht im Gegensatz zu der bereits gesammelten Erfahrung bei anämischen Zuständen, eher umgekehrt. Die die innersekretorische Störung, welche wir Chlorose nennen, begleitenden Blutveränderungen lassen viel eher auf einen gestörten Hämoglobinumsatz als auf einen primären Schaden in der Zellenbildungsfähigkeit schließen. Der Organismus ist unfähig, Hämoglobin in solchem Umfang synthetisch zu erzeugen, wie der Abbau es erfordert, während die Fähigkeit, Zellen zu bilden, genügend ist. Infolgedessen wird jede neugebildete Zelle eine abnorm geringe Menge Hämoglobin enthalten, und das Mißverhältnis zwischen der Anzahl Blutkörperchen und der Hämoglobinmenge, die wir mit dem Ausdruck abnorm niedrigem Index bezeichnen, tritt in Erscheinung. Derselbe niedrige Index, dieselbe Blutbeschaffenheit findet sich bei der posthämorrhagischen Anämie. Hier soll ein entstandener Verlust von Hämoglobin plus Zellenelemente ersetzt werden, und weil die Hämoglobinsynthese mit der Zellenneubildung nicht gleichen Schritt halten kann, erhält das Blut denselben Charakter wie bei Chlorose. Die Ähnlichkeit zwischen chlorotischem und posthämorrhagischem Blut gibt recht unzweideutig an, daß die zentrale Ursache der Blutveränderung bei Chlorose, der Anämie, in einer mangelnden Hämoglobinsynthese liegt, daß einer der Faktoren, die diese in ihrem Verhältnis zum Hämoglobinabbau regeln, aus seiner normalen Funktion gebracht worden ist. Der Gedanke an einen Hormonmangel, der sich auch sonst vordrängt, erscheint um so selbstverständlicher, als der Grund der Chlorosekrankheit ganz und gar im Gebiet der innersekretorischen Störungen liegt. Das den Umfang der Hämoglobinsynthese regelnde Hormon fungiert nicht in befriedigender Weise.

Während also das Blutbild der Chlorose durch eine hormonell bedingte Störung der Hämoglobinsynthese bei einem im großen und ganzen normalen Hämoglobinabbau entstanden zu sein scheint, stellt sich das Blutbild der perniziösen Anämie als die Folge einer Störung der Hämoglobinumsatzregelung dar, wobei die Synthesefähigkeit unverändert, der Abbau aber abnorm groß ist. Es ist eine Störung des Gleichgewichts, die derjenigen bei der Chlorose gewissermaßen entgegengesetzt ist. Mit einem Vergleich könnte die Chlorose als das Myxödem des Hämoglobinumsatzes bezeichnet werden, die perniziöse Anämie als dessen Basedow. Daß die Fähigkeit des Organismus, die nötigen Zellenelemente zu bilden, auch hier verhältnismäßig ungestört ist, wird bewiesen durch die ungeheure Produktion von jungen, mit Hämoglobin gespickten Blutkörperchen, teilweise von embryonaler Gestalt, ohne daß diese Zellenneubildung, ebensowenig wie die Hämoglobinsynthese, dem verödenden Abbau die Stange bieten kann.

Mit einem anderen Vergleich und einer etwas anderen Vorstellung über die Wirkungsart der Hormone könnte die perniziöse Anämie als

ein Diabetes haemoglobinolyticus bezeichnet werden, wobei das den Abbau hemmende Hormon in zu kleinen Mengen produziert wird. Wie bei einem graven Diabetes mellitus die Insulinproduktion sukzessiv — oft mit Remissionen — immer geringer wird bis zur Grenze des Erträglichen, so reduziert sich während des Krankheitsverlaufes der ,,kryptogenetischen" perniziösen Anämie die Produktion des unbekannten, dem Insulin entsprechenden Hormons des Hämoglobinumsatzes, bis die Grenze, wo das Leben nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, schließlich überschritten wird.

Gerade weil der Schwerpunkt der Pathogenese der perniziösen Anämie nicht in dem liegt, was wir gewöhnlich Hämolyse, Zerfall der Zellenelemente nennen, sondern in dem chemischen Abbau des Hämoglobins, ist die ,,Hämolyse" bei der perniziösen Anämie etwas ganz anderes als der Zerfall von roten Blutkörperchen in vitro unter der Einwirkung der meisten hämolytischen Stoffe. Wir müssen *Hämolyse* und *Hämoglobinolyse* als zwei Erscheinungen voneinander trennen, die nicht identisch sind, wenn sie auch teilweise zusammenfallen. Die experimentelle Erzeugung einer Hämolyse im kreisenden Blut ist mehrmals gelungen, die einer wirklichen Hämoglobinolyse aber nur zufälligerweise. Um eine wirkliche perniziöse Anämie mit Sicherheit experimentell hervorzurufen, muß der Weg gefunden werden, der zu dem den Hämoglobinabbau regelnden Hormon führt.

Wo werden denn diese hypothetischen Hormone, die vorläufig namenlosen ,,Insuline" des Hämoglobins erzeugt? Innerhalb der blutbildenden Organe brauchen sie nicht zu entstehen. Im Gegenteil ist es wahrscheinlicher, daß sie *nicht* dort hervorgebracht werden. Das Insulin wird von einem Organ sezerniert, dessen Zusammenhang mit dem Kohlenhydratumsatz ganz unmotiviert zu sein scheint. Als ein Pankreasdiabetes experimentell festgestellt wurde, war es auch den meisten Klinikern eine vollständige Überraschung, daß Pankreas einen Einfluß auf den Zuckergehalt des Blutes ausüben sollte. Blutdruck und Nebenniere, Thyreoidea und Grundumsatz, in welchem scheinbar unlogischen Zusammenhang stehen sie doch zueinander, und wie lange dauerte es deshalb, bis dieser Zusammenhang entdeckt wurde. *Wir müssen darauf bereit sein, daß auch die Hormone des Hämoglobinumsatzes an einem Ort werden angetroffen werden können, der der Blutbildung und dem Blutabbau scheinbar ganz fernsteht.*

Auf diesem Punkt knüpft der Gedanke wieder an das Gesagte an, daß so viele Richtlinien in der Pathogenese der perniziösen Anämie gegen den Gastrointestinalapparat konvergieren. Haben wir vielleicht hier den Fingerzeig, der darauf hinweist, wo die Hormone des Hämoglobinumsatzes erzeugt werden, wenigstens das Hormon, das die Größe des Hämoglobinabbaues bestimmt? Es ist kein sinnloser Gedanke, daß eine der

Drüsen des Verdauungsapparates eine innersekretorische Aufgabe hätte und ein solches Hormon erzeugen würde. Könnte nicht hier, ebensogut wie im Pankreas, Sekret und Inkret gleichzeitig sezerniert werden? Eine zweite Parallele kann zwischen Pankreasaffektionen und Diabetes mellitus einerseits und gastrointestinalen Affektionen und perniziöser Anämie andererseits gezogen werden. Die leicht wahrnehmbaren, durch grobanatomische Zerstörungen des Pankreas, durch Carcinome und Pankreatitis erregten Krankheitszustände verlaufen meistens ohne Glykosurie, während die anatomische Zerstörung der Langerhanschen Inseln ihre spezielle Ätiologie besitzt und zu verhältnismäßig so kleinen pathologischen Veränderungen im Pankreas führt, daß diese erst in letzter Zeit überhaupt als Begleiterscheinung des Diabetes beobachtet worden sind. Steht es nicht in Übereinstimmung hiermit, daß schwere Affektionen des Verdauungskanales, Carcinome, Gastriten, Enteriten, Darmtumoren, zwar am häufigsten ohne perniziöse Anämie verlaufen, zuweilen aber von einer solchen begleitet sind, während Prozesse von viel weniger eingreifender Art ebenfalls dazu führen können. Bei der „kryptogenetischen" perniziösen Anämie ist der Sektionsbefund im selben Maße negativ wie bei Diabetes mellitus, bevor der Pankreasdiabetes nachgewiesen und das Insulin gefunden worden war.

Bietet uns nicht die Voraussetzung einer Hormonproduktion im Verdauungsapparat die Möglichkeit, zu verstehen, wie so heterogene Zustände, wie Störungen durch verschiedene Darmschmarotzer, Störungen bei Sprue, Darmstriktur, Ventrikelcarcinom, Ventrikelexstirpation, Achylie im Zusammenhang mit perniziöser Anämie stehen können und durchaus nicht immer, sondern nur bisweilen, zufälligerweise, wie es scheint? Es ist nicht die Art der Affektion, die für die Entstehung oder Nichtentstehung der perniziösen Anämie ausschlaggebend ist, sondern die Lokalisation der Affektion mit Hinsicht darauf, ob sie in dieser oder jener Weise den Drüsenapparat schädigen wird, der die Hormone des Hämoglobinumsatzes erzeugt. Solange wir nicht näher feststellen können, wo innerhalb des Verdauungsapparates dieser Bildungsort der Hormone gelegen ist, erscheinen diese Krankheitszustände heterogen. Wir können den Zusammenhang zwischen all diesen aufgezählten Affektionen nicht sehen, bloß ahnen. Wir sind gewohnt, die Entstehung einer perniziösen Anämie bei diesen Zuständen der Disposition, endogenen ätiologischen Momenten zuzuschreiben. Mit aller Achtung vor der unzweifelhaften Bedeutung der endogenen Momente in der Pathogenese der perniziösen Anämie stellt man sich doch gewissermaßen ein Armutszeugnis aus, wenn man, wie es so häufig geschieht, die Entstehung einer perniziösen Anämie bei einigen Achylikern und Parasitträgern *hauptsächlich* einer vorhandenen Disposition, einer angeborenen Schwäche im hämotopoetischen Apparat zuschreibt.

Der hier ausgesprochene Gedanke, daß der Schlüssel der Pathogenese der Anämie, namentlich der perniziösen Anämie, in einer hormonellen Störung zu suchen und der Produktionsort der unbekannten Hormone des Hämoglobinumsatzes im Gastrointestinalapparat zu finden sei, kann natürlicherweise als eine leere Phantasie angesprochen werden, als ein Spiel mit Hypothesen. Seit der Zeit *Bacon of Verulams* ist die philosophische Spekulation aus der naturwissenschaftlichen Forschung verwiesen worden, derselbe *Bacon* hat aber auch gesagt, daß der Grund aller positiven naturwissenschaftlichen Forschung die Kunst sei, kluge Fragen zu stellen. Vielleicht verdient trotz alledem die hier vorgeführte Fragestellung dieses Epithet.

Literatur.

[1]) *Askanazy*, Zeitschr. f. klin. Med. **27**, 492. 1895. — [2]) *Babes*, Bull. de l'acad. de méd. **32**. 1895. — [3]) *Baelz*, Berlin. klin. Wochenschr. 1883, S. 236. — [4]) *Bard*, Semaine méd. 1902, S. 241. — [5]) *Becker*, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 578. — [6]) *Braun*, Braun-Seifert, Die tierischen Parasiten des Menschen. I. Teil. 6. Aufl. Leipzig 1925. — [7]) *Bruhn-Fahraeus*, Hygiea **58**, 561. 1898. — [8]) *Courmont* et *André*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1903, S. 353. — [9]) *Cramer*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1922; zitiert nach *Joyeux*. — [10]) *Dervis*, Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 942. — [11]) *Dirksen*, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, S. 106. — [12]) *Ehrström*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 769. — [13]) *Ehrström*, Acta med. scandinav. **64**, 27. 1926. — [14]) *Ewald*, Berlin. klin. Wochenschr. 1896, S. 218. — [15]) *Faber*, Ugeskrift f. laeger 1926, S. 597. — [16]) *Fischer*, Om behandlingen af bennikemask. Stockholm: Nordin & Josephson 1904. — [17]) *Fridelij*, Ref. Jahresber. f. Kinderheilk. **43**, 288. 1896. — [18]) *Gluzinski*, Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 6. — [19]) *Gomess*, Lancet **1**, 51. 1907. — [20]) *Grönberg*, Hygiea **87**, 497. 1925. — [21]) *Hemsen*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 83. — [22]) *Herzog*, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1383. — [23]) *Hunter*, Lancet 1888, S. 555 u. 608. — [24]) *Joyeux*, Nouveau traité de médecine. Paris 1924. Bd. 14, S. 382. — [25]) *Karvonen*, Duodecim 1893, S. 42. — [26]) *Krantz*, Inaug.-Diss. Zürich 1906. — [27]) *Lichtheim*, Verhandl. VII. Kongr. f. inn. Med. 1887, S. 88. — [28]) *Meyer*, Med. news April 1905. — [29]) *Müller*, Charité-Annalen 1889, S. 255. — [30]) *Nägeli*, Zitiert nach *Schauman* und *Saltzman*. — [31]) *Neubecker*, Inaug.-Diss. Königsberg 1898. — [32]) *Nonne*, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **25**. 1893. — [33]) *Pariser*, Berlin. klin. Wochenschr. 1893, S. 315. — [34]) *Ravaud*, Thèse de Paris 1908. — [35]) *Rekzeh*, Berlin. klin. Wochenschr. 1902, S. 608. — [36]) *Reymond*, Thèse de Lyon 1887. — [37]) *Rossi*, Clin. med. ital. **11**. 1913; zitiert nach *Schauman* und *Saltzman*, S. 210. — [38]) *Roux*, zitiert nach *Schauman* und *Saltzman*. — [39]) *Runeberg*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **41**, 304. 1887. — [40]) *Sahli*, Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1912, S. 1084. — [41]) *Sakheim*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 548. — [42]) *Savolin*, Finska läkaresällskapets handl. **65**, 92. 1923. — [43]) *Savolin*, Finska läkaresällskapets handl. **68**, 53. 1926. — [44]) *Schauman* und *Saltzman*, Die perniziöse Anämie. Handbuch der Krankheiten des Blutes. Bd. II, S. 100. Berlin 1926. — [45]) *Schreiber*, Inaug.-Diss. Zürich 1908. — [46]) *Seifert*, Braun-Seifert, Die tierischen Parasiten des Menschen. II. Teil. 2. Aufl. Leipzig 1920, S. 175. — [47]) *Thompson*, Med. news. April 1905. — [48]) *Wilson*, Americ. journ. 1902. — [49]) *Zinn*, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, S. 264. — [50]) *Zschocke*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **1**, 377. 1888 und 409. 1890.

(Aus der hämatologischen Abteilung — Leiter: Prof. Dr. *Hans Hirschfeld* — des Universitätsinstitutes für Krebsforschung — Geheimrat Prof. Dr. *Ferdinand Blumenthal* — in Berlin.)

Das neutrophile Blutbild bei der perniziösen Anämie.

Von
Primarius Dr. **Anton Hittmair** (Wels, Ob. Oe.).

(Eingegangen am 27. September 1926).

Arneth (Zeitschr. f. klin. Med. **103**, 1926) glaubt auf Grund der von ihm an 15 Fällen von perniziöser Anämie erhobenen Blutbefunde, dieses Krankheitsbild enger umgrenzen zu können. Er trennt alle jene, ihm nach seiner Angabe nicht untergekommenen Fälle, in welchen Myelocyten im peripheren Blut erscheinen oder die pathologisch-anatomisch metaplastische Leukocytenbildungsherde aufweisen, von der echten Biermerschen Anämie ab. Nur rein erythropoetische Metaplasien sollen nach Ansicht des Autors vorkommen können.

Da jedoch zweifellos, und in der Literatur mehrfach belegt, sowohl Myelocyten und sogar Myeloblasten im zirkulierenden Blut, als auch sog. myeloische Metaplasien mit Erythro- *und* Leukopoese bei unkomplizierten Krankheitsbildern, die sich durch nichts sonst von der echten kryptogenetischen perniziösen Anämie unterscheiden, nachzuweisen sind, ist man nach *Arneth* gezwungen, neben der echten einmal eine pseudoperniziöse Anämie mit Myelocyten im Blutbild aufzustellen, eine weitere solche mit Bildung myeloischer auch leukopoetischer Metaplasien und schließlich drittens eine Mischform aus beiden.

Klinisch wird man dann allerdings nur mehr eine Anämie vom Typ der Perniciosa diagnostizieren können, da es stets ungewiß bleibt, ob nicht bei einer Exacerbation plötzlich Myelocyten im Blutbild erscheinen oder der pathologische Anatom leukopoetische Metaplasien neben rein erythropoetischen findet. In allen übrigen Krankheitszeichen sind die Krankheitsbilder ja vollkommen identisch.

Die Gründe, welche *Arneth* bewogen haben, trotzdem eine scharfe Trennung in echte perniziöse Anämie und Pseudoperniciosa durchzuführen, sind rein theoretischer Natur.

Er behauptet nämlich, daß auf Grund seines Kernschemas das Auftreten von Myelocyten besonders in größerer Zahl (1—$1^1/_2$%) „immer auch mit einer Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes einhergeht und einhergehen *muß*“ (im Original gesperrt gedruckt),

und daß sich keine myeloische Metaplasie vorfinden könne, „ohne daß nicht auch im Blut die Zeichen davon in den Blutbildern erkennbar wären".

Es ist also für *Arneth* das neutrophile Blutbild direkt und zwangsläufig mit dem Knochenmark verbunden und stets das getreue Abbild seiner Tätigkeit.

Trifft diese Anschauung im allgemeinen auch zu, so kennen wir doch eine Reihe von Blutkrankheiten, bei denen das periphere Blutbild diesem Gesetze, sei es quantitativ, sei es qualitativ, nicht mehr folgt. Ich erinnere hier nur an das bekannte Bild der Anaemia pseudoaplastica. *P. Introzzi* (Haematologica 7. 1926) beschrieb neuestens einen solchen Fall, bei welchem trotz Überwucherns primitiver histioider Zellen im Knochenmark keine einzige blutpathologische Zelle der Leukocytenreihe in den sorgfältig durchmusterten Ausstrichpräparaten zu finden war.

Das diesbezügliche Verhältnis zwischen Knochenmark und zirkulierendem Blut wird eben durch einen komplizierten Ausschwemmungs- und Abdichtungsmechanismus reguliert, der besonders bei Blutkrankheiten nicht immer und vor allem nicht in seiner Gänze gleichmäßig gestört sein muß.

So war es in einem von *mir* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**. 1922) veröffentlichten Fall von akuter Myelose mit Vorwiegen der Myeloblasten im peripheren Blut versus finem zu einer sekundären Sepsis und damit erst, wie die Tabelle 1 zeigt, zu einer stärkeren Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes gekommen.

Es war demnach die Abdichtung der Peripherie gegen die unreifen Zellen (Myeloblasten etc.) schwer geschädigt,

Tabelle 1.

Datum	N. Leukoc. % (absol.)	I					%	II			%	III				%	IV					%	V		%
		M	W a	W b	T a	T b	5	2 K	2 S	1 K 1 S	35	3 K	3 S	1 S 2 K	2 S 1 K	41	4 K	4 S	3 K 1 S	3 S 1 K	2 S 2 K	17	3 K 2 S	4 S 1 K	2
28. V.	2,6 (195)	—	—	8	4	8	20	—	32	8	40	4	—	8	—	12	—	4	8	8	4	24	4	—	4
31. V.	9,6 (249,6)	—	4	—	8	—	12	—	16	8	24	4	24	8	4	40	—	4	4	8	8	24	—	—	0
2. VI.	17,4 (435)	—	—	—	—	4	4	—	8	4	12	—	28	12	24	64	—	8	4	4	—	16	—	4	4
4. VI.	17,6 (352)	4	4	4	4	16	32	—	36	4	40	—	8	8	4	20	—	—	4	4	—	8	—	—	0

während die reiferen neutrophilen Zellen noch zurückgehalten werden konnten.

Auch bei anderen Krankheiten findet man, daß das neutrophile Blutbild nicht immer nach der *Arneth*schen Lehre eine gegen die Knochenmarkszellen zu konstante Kurve (Linksverschiebung) bildet, sondern an der Übergangsstelle von den blutreifen zu den blutpathologischen Zellen einen tiefen Einschnitt erkennen läßt. *Ich* (Folia haematologica Arch. 32. 1926) wies z. B. eine derartige Links*veränderung* im Blutbilde zweier Pneumoniefälle nach.

Da bei der echten perniziösen Anämie bekanntlich das neutrophile Zellbild meist nach rechts verschoben ist, liegt es nahe, anzunehmen, daß, wenn Myelocyten im peripheren Blutbild erscheinen, nur eine Links-*veränderung* bei Rechts*verschiebung* vorliegt. Nach *Naegeli* (Lehrbuch 1923) bedeutet ja das launenhafte Vorkommen von Myelocyten bei der Biermerschen Anämie keineswegs den Beginn einer myeloischen Hyperaktivität.

Tabelle 2.

Fall:	I Reichlich Megaloblasten %	II Reichlich Megaloblasten %	III Spärlich kernhaltige Rote %	IV Reichlich kernhaltige Rote %	V Reichlich Megaloblasten %	VI Spärlich Erythroblasten %	VII Reichlich Erythroblasten %	VIII Auf 500 W. nur 2 Normoblasten %
Lymphocyten	30,6	36,0	42,4	52,4	27,8	28,6	61,6	50,0
Endothelzellen	—	0,6	0,2	0,8	0,8	—	2,2	4,6
Atypische Monocyten (Histiocyten)	—	—	0,4	1,2	—	—	—	1,6
Normale Monocyten	3,2	1,4	1,6	0,8	3,0	7,4	4,0	1,6
Myeloblasten	0,4	0,4	0,4	0,2	—	—	—	—
Promyelocyten	0,6	0,4	0,2	0,6	1,4	—	—	—
N. Myelocyten	2,0	3,2	1,4	1,6	9,0	3,4	1,4	1,0
N. Metamyelocyten	0,8	0,8	0,4	0,4	5,0	1,6	0,6	—
N. Stabkernige	0,4	0,4	—	0,2	1,8	1,6	0,2	0,2
N. 2 Segmentkernige	0,6	0,8	0,2	0,6	3,2	15,0	0,4	1,4
N. 3 Segmentkernige	2,8	2,6	0,4	1,6	5,8	21,8	2,8	6,0
N. 4 Segmentkernige	11,6	6,6	4,6	6,0	8,6	15,2	6,4	11,6
N. 5 Segmentkernige	12,4	10,8	12,8	10,6	15,6	3,4	9,0	11,6
N. 6 Segmentkernige	17,0	16,8	15,4	11,6	8,6	—	7,2	5,0
N. 7 u. mehr Segmentkernige	12,6	14,0	16,8	10,4	4,2	—	3,0	3,0
E. 2 Segmentkernige	0,4	0,6	0,2	—	0,6	0,6	—	0,2
E. 3 u. mehr Segmentkernige	4,4	5,2	2,0	1,0	3,4	—	1,2	2,0
B.	—	—	0,6	0,4	1,2	1,4	—	0,2

Zur Überprüfung meiner Ansicht über die Abdichtung des peripheren Blutes gegen die unreifen Knochenmarkszellen durchsuchte

ich das mir freundlichst zur Verfügung gestellte reichhaltige Material des Herrn Prof. *Hans Hirschfeld*. Die durchmusterten Präparate stammten von 22 einwandfreien, meist schweren Fällen echter unkomplizierter kryptogenetischer perniziöser Anämie. *Bei 8 von ihnen konnte ich Myelocyten in größerer Zahl feststellen.* In jedem einzelnen Ausstrich wurden die Myelocyten und ihre Vorstufen auch von Prof. *Hirschfeld* als einwandfreie solche bezeichnet. Es wurden jedesmal 500 Leukocyten gezählt. Das Blutbild dieser 8 Fälle ist in Tab. 2 dargestellt.

Diese Tabelle bestätigt das Bestehen einer Links*veränderung* im Blutbild der Perniciosa mit Myelocyten. Zur Links*verschiebung* gehört eine Vermehrung der Stabkernigen. Sie fehlt auch in jenen Fällen, in welchen Myelocyten in ganz erheblicher Zahl, Promyelocyten, ja sogar Myeloblasten ins periphere Blut übergetreten waren. *Arneth* glaubt diese letzteren bei der perniziösen Anämie als Stammzellen der Erythrocytenreihe ansprechen zu müssen. Dem widerspricht in den vorstehenden Befunden, abgesehen von allem anderen, die numerische und morphologische Entwicklungslinie zu den Granulocyten.

In allen 8 Fällen erfolgt gleicherweise im Zellbild der Neutrophilen ein Einschnitt nach den Myelocyten, der seinen tiefsten Punkt stets (bis auf Fall 8, in dem Metamyelocyten fehlten) gerade bei den Stabkernigen hat. Es erscheint also der Abdichtungsmechanismus gegen die blutpathologischen Zellen gelockert, während er die reifen Granulocyten ordnungsgemäß, ja vielleicht sogar länger als gewöhnlich in den Blutbildungsstätten zurückhält. Er ist in den verschiedenen Fällen nicht in gleicher Weise geschädigt, da z. B. in Fall 5, der die höchste Prozentzahl von Myelocyten aufweist, Myeloblasten im peripheren Blut nicht zu finden waren.

An den Myelocyten und ihren Vorstufen konnte ich keine Neigung zu abnormen Kernlappungen oder -teilungen feststellen.

Bei der Durchzählung der Präparate des Falles 3 kamen mir einzelne neutrophile Myelocyten unter, welche den atypischen, stark basophil gekörnten Makromyelocyten der chronischen Myelose völlig glichen.

Die Berechtigung des Ausspruches *Naegelis*, daß das Auftreten der Myelocyten bei der perniziösen Anämie launenhaft sei, geht ebenfalls aus meiner Übersicht deutlich hervor. Die Fälle sind nach dem Grade der Linksveränderung geordnet. Wie bereits erwähnt, ist im Falle 5 und 6 trotz stärkster Myelocytenausschwemmung die Abdichtung gegen die Myeloblasten eine vollkommene. Der Grad der Linksveränderung geht also keineswegs dem Grad der Ausschwemmung pathologischer Zellen überhaupt parallel. Es lassen sich auch keine Beziehungen zu der Stärke der Rechtsverschiebung des neutrophilen Blutbildes nachweisen, wie der Vergleich der Reihen 1, 3 und 6 ergibt. Im letzteren Falle, mit der hohen Zahl von 3,4% Myelocyten, liegt überhaupt keine Rechtsverschiebung vor.

Weiters könnte man vermuten, daß Myelocyten besonders dann erscheinen, wenn eine hochgradige Neutropenie besteht. Auch dies scheint, wie die letzten 4 Reihen der Tabelle lehren, nicht zuzutreffen. Nicht einmal ein Zusammenhang mit dem Knochenmarksreiz, soweit er die Erythropoese betrifft, konnte festgestellt werden. Myelocyten- und Erythroblastenzahl sind voneinander weitgehend unabhängig.

Nur das eine scheint sicher zu sein, daß blutpathologische Leukocyten nur im Exacerbationsstadium ins periphere Blut durchgelassen werden.

Schließlich sei noch der Tatsache Erwähnung getan, daß ich in einer beträchtlichen Zahl der Fälle Endothelzellen, zum Teil in erheblicher Prozentzahl fand. Viele von ihnen glichen, der pyknotischen Kerne wegen, verdrückten Lymphocyten. Die freie Lage zwischen nur vollkommen erhaltenen Zellen, das charakteristische Protoplasma mit seinen Granulis und spitz ausgezogenen Fortsätzen ließ diese Zellen auch dann als endotheliale erkennen, wenn ihre großen Formen mit feinschwammig strukturiertem Kern und langausgezogenen Protoplasmaausläufern fehlten.

Eine Anzahl von großen mononucleären Zellen (gelegentlich mit geteiltem Kern) war in keine der üblichen Klassen einzureihen. Sie sind in der Tabelle als atypische (histiocytäre?) Monocyten gesammelt. Ihr junger, feinstrukturierter Kern, das dunkelgraublaue, homogene, schmale Protoplasma ließ es oft unentschieden, ob die Zelle als Promonocyt, pathologischer Lymphoblast, als lymphoide Erythrogonie oder als retikulo-endothelialer Monocyt anzusprechen sei. Das gemeinsame Vorkommen mit den Endothelzellen sowie die Übergangsbilder der reiferen Zellen sprechen dafür, daß es sich um junge histiocytäre Monocyten handeln dürfte.

Auch daraus ist ersichtlich, daß es sich bei der perniziösen Anämie nicht um ein Krankheitsbild mit reiner Schädigung der Erythropoese handelt, sondern daß das „Perniciosagift“ auch den granulopoetischen Anteil des Knochenmarkes, ja sogar den retikulo-endothelialen Apparat derartig schädigen kann, daß blutpathologische Zellen auch dieser Systeme im strömenden Blute erscheinen.

Das Auftreten von Myelocyten und ihren Vorstufen ist nicht an eine Links*verschiebung* des neutrophilen Blutbildes gebunden, es handelt sich vielmehr um eine Links*veränderung* desselben.

Wir haben demnach weder klinische noch hämatologische Gründe, das Krankheitsbild der echten perniziösen Anämie im Sinne *Arneths* weiter einzuengen.

(Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité in Berlin. — Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. med. *Fr. Kraus.*)

Über Veränderungen des Stoffwechsels bei dem anaphylaktischen Schock, der Vaccinebehandlung des Typhus und der Proteinkörpertherapie.

Von

Erich Leschke.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. September 1926.)

I. Der Stoffwechsel bei der Anaphylaxie.

In früheren, gemeinschaftlich mit *Rahel Hirsch* ausgeführten Untersuchungen über den gesamten Energie- und Stoffumsatz sowie den Eiweißstoffwechsel im besonderen bei der Überempfindlichkeit konnte ich feststellen, daß sowohl bei dem durch aktive Anaphylaxie wie durch Anaphylatoxin erzeugten Fieber die Veränderungen des Stoffwechsels und der Temperatur keineswegs parallel zu gehen brauchen und darum an Stelle der bis dahin vorherrschenden einheitlichen Auffassung des *Fiebers* eine *dualistische* treten muß, die *die Veränderungen des Stoffwechsels von der Steigerung der Temperatur trennt*, in Übereinstimmung mit der von *Fr. Kraus* von jeher vertretenen Anschauung. Diese Ansicht ergab sich aus dem Befunde, daß beim anaphylaktischen Fieber unter gewissen Bedingungen keine Erhöhung, sondern sogar eine Herabsetzung des gesamten Energie- und Stoffumsatzes, wie auch des Stickstoffwechsels im besonderen beobachtet werden konnte. Dabei wurde der gesamte Energieumsatz sowohl auf physikalischem Wege durch direkte pyrometrische Registrierung der Wärmeproduktion in jeder Minute (in mehrtägigen Versuchen) als auch auf indirektem Wege durch Messung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe festgestellt.

Die ersten Untersuchungen über den parenteralen Eiweißstoffwechsel bei der Immunität sind bereits 1905 in unserer Klinik von *Ulrich Friedemann* und *Isaac* angestellt worden, mit dem Ergebnis, daß „nach der Immunisierung (d. h. Sensibilisierung) die Eiweißinjektion von einer beträchtlichen Vermehrung des Harnstickstoffs gefolgt wird, die die injizierte Stickstoffmenge sehr erheblich übertrifft“.

Diese Mehrausscheidung zeigte sich jedoch nur bei Vorhandensein des zur Ausbildung der Überempfindlichkeit notwendigen Zwischenraumes von 12 Tagen zwischen den beiden Injektionen, während im präanaphylaktischen Stadium nicht nur keine Mehrausscheidung, sondern sogar Retention erzielt wurde. Diese Deutung haben *Friedemann* und *Isaac* ihren Versuchen allerdings nicht gegeben, da ihnen der Zeitpunkt des Eintretens einer Anaphylaxie beim Hunde nicht bekannt war, und dieselbe auf „zufällige Unregelmäßigkeiten" geschoben.

Schittenhelm und *Weichardt* haben in ihren grundlegenden Arbeiten beim anaphylaktischen Schock des Hundes eine Vermehrung der N-Ausscheidung von meist mehrtägiger Dauer gefunden, die sich auch auf das Allantoin und die Purinkörper erstreckte. Von allgemein biologischer Wichtigkeit, namentlich im Hinblick auf die eingangs erwähnte Frage nach der Unabhängigkeit der Temperatur- und Stoffwechselveränderungen, ist die Feststellung dieser Autoren, daß eine anaphylaktische Reaktion mit nur geringen Veränderungen der Temperatur trotzdem zu einer starken, mehrtägigen Steigerung des Eiweißstoffwechsels bei intensiver Schädigung des Allgemeinbefindens führen kann.

Heilner schloß aus seinen Versuchen über die Wirkung artfremder Blutseren bei überempfindlichen Kaninchen gleichfalls auf eine Steigerung der Stickstoffausscheidung, die ich jedoch bei Nachprüfung seiner Versuchsprotokolle nicht bestätigen kann. Er hat nämlich den Tieren enorme Reinjektionsdosen von 220—270 ccm Serum subcutan zugeführt und fand dabei in der Tat eine Stickstoffausscheidung, bei der er jedoch nicht berücksichtigt hat die Zufuhr von 3,1—3,78 N im injizierten Serum. Wenn man diese in Abzug bringt, so ergibt sich in Wirklichkeit statt der negativen eine positive Stickstoffbilanz, wie folgende Berechnung zeigt:

Versuche	Mehrausscheidung von N. g	Nach Injektion von N. g	N-Bilanz g
4	3,27	3,35	+ 0,08
6	1,94	3,07	+ 1,13
8	2,40	3,69	+ 1,29
10	2,94	3,30	+ 0,36
12	3,46	3,30	+ 0,16

Bei den Kontrollversuchen *Heilners* ist allerdings die Mehrausscheidung von N eine geringere (entsprechend 1,78—2,35 g N), was sich jedoch daraus erklärt, daß infolge des langsameren parenteralen Eiweißabbaues bei nichtvorbehandelten Tieren im Gegensatz zu den sensibilisierten Versuchstieren die Mehrausscheidung von N sich über längere Zeit erstreckt. Noch deutlicher ist die Einschränkung des

N-Stoffwechsels bei Reinjektion nach 6 Wochen, wobei sich bei gleicher Berechnung eine Verminderung der N-Ausscheidung von 1,61 auf 0,92, von 1,50 auf 1,12 und von 0,98 auf 0,42 g N findet, während die anderen Erscheinungen der Überempfindlichkeit nur geringe waren. Diese starke Einschränkung der N-Ausscheidung trotz der enormen parenteralen Mehrzufuhr von Eiweiß und N läßt sich keineswegs durch die unbedeutende Temperatursenkung oder, wie *Friedberger* vermutet hat, durch N-Retention infolge anaphylaktischer Nierenschädigung erklären, sondern ist auf eine primäre Hemmung des Eiweißstoffwechsels beim anaphylaktischen Schock in dieser Versuchsanordnung zurückzuführen.

Auch die Versuche von *Segale* bedürfen einer Korrektur, da er erstens keine Angaben über die Temperatur macht und zweitens nach der Reinjektion infolge der 1—2tägigen Anurie eine Steigerung der N-Ausscheidung vorgetäuscht wird, während sie in der Tat vermindert ist, wenn man sie pro Tag berechnet. Da nach meinen Erfahrungen an anaphylaktischen Hunden die intravenöse Reinjektion von 1—2 ccm Serum, wie *Segale* sie angewandt hat, Fieber erzeugt, ist anzunehmen, daß seine Versuchstiere gefiebert haben. Bei Korrektur seiner Tabelle unter Berechnung der N-Ausscheidung pro Tag ergibt sich bei den Tieren, die die Reinjektion überlebt haben, eine erhebliche Einschränkung derselben, beispielsweise von 9,58 auf 3,88 g, von 5,42 auf 3,38, von 1,80 auf 1,46 g N.

Umgekehrt findet *Manoiloff* bei Versuchen an hungernden Kaninchen den Temperatursturz beim anaphylaktischen Schock begleitet von einer ziemlich erheblichen N-Mehrausscheidung[1]).

Endlich hat *Major* in der Klinik von *Fr. v. Müller* beim anaphylaktischen Schock bei Kaninchen häufig eine Herabsetzung der N-Ausscheidung bemerkt, die aber nicht konstant ist. Die dabei beobachteten Schwankungen in der N-Ausscheidung führten ihn zu der Annahme, daß die Tiere nach dem anaphylaktischen Schock nicht mehr sich im N-Gleichgewicht halten können.

Bei meinen eingangs erwähnten gemeinschaftlichen Versuchen mit *Rahel Hirsch* fand sich beim anaphylaktischen Fieber des Hundes bei einem Temperaturanstiege auf 40,3—41,0° eine verminderte N-Ausscheidung mit einer positiven Bilanz von + 0,5 bis + 3,3 g N pro die; nur in einem Versuche — 0,9 g N. Beim aktiv-anaphylaktischen Fieber war die Bilanz in 2 Versuchen positiv (+ 0,15 und + 0,4 g N), in einem

---

[1]) Die genauere Zusammenstellung der von mir korrigierten Werte von *Heilner*, *Segale* und eine tabellarische Zusammenstellung der ziemlich unübersichtlichen Angaben von *Manoiloff* findet sich in meiner Arbeit „Überempfindlichkeit, Fieber und Stoffwechsel". Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. (Festschrift des Eppendorfer Krankenhauses) **3**, 11. 1914.

Versuche unverändert (0,1 g N) und in einem Versuche bei starker Unruhe und Tenesmus des Tieres negativ (— 1,2).

Diese Ergebnisse stehen auch in Übereinstimmung mit den interessanten Versuchen von *Ed. Schott*, eine vollständig parenterale Ernährung mit Eigelb bei Hunden und Kaninchen durchzuführen. Es gelang ihm bis zum Eintritt des anaphylaktischen Stadiums, das Stickstoffgleichgewicht zu erhalten. In den 2 Versuchen, bei denen die Tiere den anaphylaktischen Schock überstanden, ging „im anaphylaktischen Zustande die Stickstoffausscheidung sprungweise auf einen Wert herunter, der ganz erheblich hinter den Werten zurückbleibt, welche die N-Ausscheidung an den Hungertagen sowohl wie an den Tagen intravenöser Ernährung aufweist", und zwar beim Kaninchen von 2,87 auf 0,66, beim Hunde von 6,8 auf 2,9 g N nach der Reinjektion.

Aus diesen Versuchen ergibt sich zunächst, daß der Einfluß der parenteralen Eiweißzufuhr bei überempfindlichen Tieren kein einheitlicher ist, sondern manchmal zu einer Steigerung (*Friedemann* und *Isaac*, *Schittenhelm* und *Weichardt*, *Manoiloff*), in anderen Fällen jedoch zu einer Einschränkung der N-Ausscheidung führt. Bei der Verschiedenheit der Erscheinungen, die wir bei der anaphylaktischen Reaktion je nach der Art der Tiere und der Größe der angewandten Eiweißmenge und dem Orte der Einverleibung finden, kann uns diese Verschiedenheit der Ergebnisse nicht wundernehmen, da die Anaphylaxie sowohl zu Fieber wie zu Temperatursturz führen kann, namentlich aber das Vorhandensein der übrigen Erscheinungen, z. B. der anaphylaktischen Enteritis, der Preß- und Würgbewegungen, Darmblutungen, motorischen Unruhe, Krämpfe und Apathie, Atem- und Kreislaufstörungen, lokalen Entzündungserscheinungen u. a. den Eiweißstoffwechsel sehr verschieden beeinflussen kann.

Ich glaube, daß man mit großer Wahrscheinlichkeit aus den bisher vorliegenden Untersuchungen den Schluß ziehen kann, daß *beim* (*nicht tödlichen*) *anaphylaktischen Schock primär der Gesamteiweißstoffwechsel ebenso wie der gesamte Energieumsatz und Gaswechsel eingeschränkt wird.* Das scheint mir besonders aus den Versuchen von *Rahel Hirsch* und mir, bei denen störende Nebenerscheinungen ausgeschaltet waren, hervorzugehen. *Diese Einschränkung des Eiweißstoffwechsels verläuft völlig unabhängig von der Temperaturreaktion*, da sie sowohl beim *Fieber* (*Rahel Hirsch* und *Leschke*, *Segale*, *Schott*) als auch beim *Temperaturabfall* (*Heilner*) eintreten kann. *Sie wird jedoch in vielen Fällen überboten durch eine Steigerung des Eiweißstoffwechsels infolge anderer Überempfindlichkeitserscheinungen* (Hyperthermie, gesteigerte motorische Tätigkeit der quergestreiften und glatten Muskulatur u. a.).

Wichtiger und eindeutiger als die Veränderungen des Gesamteiweißstoffwechsels sind die intermediären Verschiebungen des Protein-

gleichgewichts, die sich namentlich in der veränderten Beschaffenheit des Blutes verraten. Gemeinsam mit *Wittkower* habe ich die Veränderungen des Blutes beim anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens und in eigenen Versuchen auch diejenigen des Hundes und Kaninchens untersucht. Wegen der Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten von *Wittkower*, von *W. Arnoldi*, von *Ernst Fränkel* und auf die folgende Tabelle. Für unsere Fragestellung ist vor allen Dingen wichtig die Vermehrung der Albumine, die erhöhte Quellbarkeit der Globuline, die beim Ausfällen mit konzentrierter Ammoniumsulfatlösung nicht feinflockig niederschlagen, sondern das Serum in toto erstarren lassen, die Verminderung des Fibrinogens, demgegenüber die Erhöhung des Reststickstoffes im ganzen, der Aminosäuren und der Biuretreaktion gebenden Substanzen im besonderen.

Tabelle 1. *Blutveränderungen beim anaphylaktischen Schock.*

	Vorher	Nach dem Schock	Ergebnis
Blutgerinnung	3—5 Min.	1/2 bis mehrere St.	verlängert bis aufgehoben
Blutsenkungsgeschwindigkeit	nach 30 Min. 1,5 mm nach 4 St. 4,0 mm	nach 4 St. 0	verlängert bis aufgehoben
Gefrierpunkt	— 0,60	— 0,66	erniedrigt
Wassergehalt	87%	84%	vermindert bzw. schwankend
Trockensubstanz	13%	16%	erhöht (Bluteindickung) bzw. schwankend
Serumalbumin	1,5—2%	3,8%	vermehrt bzw. schwankend
Serumglobulin	2,2—2,8% leicht ausflockbar	2,8% gelatinös erstarrend	stärker quellbar
Albumosen	45 mg-%	44 mg-%	unverändert (zuweilen vermehrt)
Biuretreaktion	negativ bis spurweise positiv	stark positiv	vermehrt
Aminosäuren	6—8 mg-%	10—18 mg-%	„
Reststickstoff	28—33 mg-%	55—67 mg-%	„
Calcium	16 mg-%	14—15 mg-%	vermindert
Kalium	20 mg-%	22 mg-%	vermehrt
Chloride	0,39%	0,46%	„
Wasserstoffionen p_H	7,39%	6,9—7,1	vermehrt (Acidose)
Alkalireserve (Bicarbonat-CO_2%)	53—59 ccm-%	43—45 ccm-%	vermindert
Sauerstoffgehalt	14,6%	9,4%	„
Kohlensäuregehalt	21%	14—18%	„

Die *Verminderungen des Calcium, Vermehrungen des Kalium* und die *Acidose*[1]) beim anaphylaktischen Schock stehen in guter Übereinstimmung mit den Feststellungen von *Kraus* und *Zondek*[2]) über gleichartige Ionenverschiebungen bei *parasympathischer Erregung* und der von *Arnoldi* und *Leschke* vertretenen, von *Ulrich Friedemann* u. a. bestätigten *Auffassung des anaphylaktischen Schocks als einer — vornehmlich peripheren — Vaguserregung der glatten Muskulatur, womit auch die klinischen Erscheinungen* (Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung, Extrasystolen, Bronchialkrampf, Erbrechen, gesteigerte Peristaltik, Haarsträuben usw.) *im Einklange stehen.*

Untersuchungen über den *N-Stoffwechsel beim anaphylaktischen Schock des Menschen* liegen meines Wissens noch nicht vor. Durch einen Zufall hatte ich Gelegenheit, einen derartigen Fall zu untersuchen und den Harn zur N-Ausscheidung zu erhalten.

Es handelte sich um eine 25jährige Krankenschwester, die auf einer Diphtherieabteilung arbeitete und eines Tages über leichte Halsbeschwerden klagte. Der zugezogene Arzt injizierte ihr intravenös zum Zwecke der Vorbeugung 5 ccm Diphtherieserum, worauf sofortiger Kollaps mit Bewußtlosigkeit, Vasomotorenparese und Temperatursturz auf 33° eintrat. Der Zustand besserte sich unter reichlicher Zufuhr analeptischer Mittel (Campher, Coffein) im Laufe einiger Stunden und führte zu vollständiger Erholung. Erst nachträglich gab die Schwester an, bereits als Kind einmal eine Seruminjektion erhalten zu haben. Die Untersuchung des Urins vom gleichen und den folgenden Tagen (die Daten der Vorperiode kann ich naturgemäß nicht geben) ergaben nun keine nennenswerte Abweichung der Stickstoffwerte am Injektionstage und den darauffolgenden Tagen von denen der Nachperiode. Die in den Tierversuchen gefundene Hemmung der N-Ausscheidung war also bei diesem Falle nicht zu konstatieren. Ohne weitere Schlüsse aus der Untersuchung dieses einen Falles ziehen zu wollen, halte ich ihn doch für mitteilenswert, weil derartige Fälle gelegentlich vorkommen und ich die Anregung einer Untersuchung bezüglich ihres Stoffwechsels geben möchte.

---

[1]) *Arnoldi* fand bei wiederholter parenteraler Eiweißzufuhr dementsprechend Erniedrigung der alveolaren CO_2-Spannung, der Alkalireserve nach *van Slyke* und Schwankungen — meist Zunahme der aktuellen Harnacidität (p_H) — also gleichfalls Zeichen einer *Acidose* (l. c. S. 510ff.). Dasselbe findet sich beim *Bronchialasthma* vor dem Anfall.

[2]) *Vagusreizung*, d. h. *Kaliumkonzentrierung*, führt dazu, daß der Kolloidelektrolyt der Grenzflächen OH-Ionen abspaltet und abgibt. „Gibt aber der Kolloidelektrolyt an die Diätflüssigkeit OH-Ionen ab, ist eine *Zunahme saurer Valenzen in ihm selbst* wahrscheinlich.“ (*Kraus*, Tiefenperson S. 107.)

Der Befund konstanter N-Werte in diesem Falle von anaphylaktischem Schock steht in Übereinstimmung mit den wichtigen Befunden von *Erich Krauss*[1]) über den *Einfluß von Erst- und Reinjektionen auf den minimalen Eiweißverbrauch des Menschen.* Danach wird bei der Erstinjektion artfremdes ebenso wie arteigenes Serum mit einem Stickstoffgehalt, der nicht wesentlich den Betrag des Minimal-N überschreitet, ebenso an Stelle von Körper-N verwendet wie bei Zufuhr per os. *Auch bei der Reinjektion wird nicht mehr N ausgeschieden, als dem reinjizierten Eiweiß entspricht,* vorausgesetzt natürlich, daß die Wärmeregulation nicht gestört war. Das artfremde Serum wird abgebaut ausgeschieden, und zwar als Harnstoff. Schon *P. Rona* und *Leonor Michaelis* sowie *v. Somogyi* fanden selbst nach mehrfacher Reinjektion von Pferdeserum bei Hunden im N-Gleichgewicht, daß das parenteral zugeführte Eiweiß einen Teil des Nahrungseiweißes *ohne Änderung der N-Bilanz* ersetzen kann.

Demnach tritt durch die Immunisierung gegen Eiweiß — selbst im Falle anaphylaktischer Reaktionen — bei intakter Wärmeregulation kein erhöhter Eiweißumsatz ein.

Im *Fieber* liegen die Verhältnisse natürlich anders, da die Störung der Wärmeregulation auch die Regulation des Stoffwechsels, namentlich des Eiweißstoffwechsels, häufig, wenn auch keinesfalls gesetzmäßig in Mitleidenschaft zieht, wie oben ausgeführt wurde.

II. Der N-Stoffwechsel bei der Vaccinebehandlung des Typhus.

Die von *Eugen Fraenkel* im Jahre 1893 eingeführte Behandlung mit Einspritzung von Impfstoff hat im Kriege weitere Anwendung gefunden, namentlich auf Grund der auffälligen Entfieberungen, die *Ichikawa* durch die intravenöse Injektion lebender, mit Antiserum sensibilisierter Typhusbacillen erzielte. Die gleiche Entfieberung kann man aber nach den Untersuchungen von *R. Kraus* und *Mazza* auch durch die intravenöse Injektion von Paratyphus- und Colibacillen, sowie nach *Lüdke* mit Deuteroalbumosen erzielen. Eine Reihe derartiger Kurven eigener Behandlung von Typhuskranken mit Serovaccine habe ich 1915 veröffentlicht.

Während des Krieges und im vergangenen Jahre hatte ich Gelegenheit, eine ganze Reihe von Typhuskranken mit Vaccine sowohl intramuskular wie intravenös zu behandeln. Die auffälligsten Entfieberungen erzielte ich bei der intravenösen Injektion von Serovaccine. Die Herstellung derselben erfolgte folgendermaßen:

Eine Öse Typhusbacillen einer avirulenten Kultur vom Stamme *Washington* nach eintägiger Agarkultur wurde in 9 ccm $^1/_3$ proz. Karbol-Kochsalzlösung verrieben und dazu 1 ccm eines Typhusimmunserums gesetzt. Nach einstündiger Bebrütung bei 37,0° erfolgte Agglutination.

[1]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **150**. 1926.

Die agglutinierten Bacillen wurden gut durchgeschüttelt und 0,5 ccm der Emulsion mit $^1/_3$ proz. Karbol-Kochsalzlösung auf 10 ccm aufgefüllt, lange und kräftig durchgeschüttelt und *sehr* langsam intravenös injiziert.

Etwa 20—40 Minuten nach der Injektion tritt in den meisten Fällen ein Schüttelfrost von etwa $^1/_4$ stündiger Dauer auf, währenddessen die Temperatur bis auf 40° und darüber ansteigt, um dann steil abzufallen. In manchen Fällen sind die Reaktionen weniger ausgesprochen und bleibt auch die nachfolgende Entfieberung aus. Parallel mit dem Abfall der Temperatur fällt auch die Pulsfrequenz. In manchen Fällen bleibt die Entfieberung eine dauernde, und zwar namentlich bei jungen, kräftigen Leuten, bei denen die Behandlung in den ersten Krankheitswochen stattgefunden hat. In den späteren Stadien der Erkrankung bleibt die Entfieberung entweder aus, oder es tritt nur eine mäßige Senkung des Temperaturabstieges um etwa 1° ein. Zuweilen konnte ich beobachten, daß erst die 2. oder 3. Injektion des Impfstoffes zur Entfieberung führte oder daß auf ein fremdes Vaccin keine Reaktion eintrat, wohl aber auf den eigenen Stamm.

Auf die klinischen Resultate dieser Behandlung möchte ich an dieser Stelle nicht eingehen und verweise auf meine Ausführungen und Kurven in der Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 24.

Wenn sich diese Behandlung nicht eingebürgert hat, so tragen Schuld daran die mitunter sehr starken Reaktionen, die man nur sehr kräftigen Leuten zumuten kann und die immerhin ein gewisses Moment der Gefahr mit sich bringen. Ich selbst habe zwar nur in *einem* Falle einen geringen Kollaps nach dem Schüttelfrost gesehen, weiß aber von einem Patienten, der in einem Etappenlazarett nach der Injektion einen schweren Kollaps bekommen hat und gestorben ist.

Meine günstigen Ergebnisse schreibe ich besonderen Vorsichtsmaßregeln zu:

1. Der Anwendung von ungiftigen Impfstoffen aus dem avirulenten Stamm Washington,

2. der *sehr* langsam, tropfenweise erfolgenden intravenösen Injektion,

3. der gleichzeitigen prophylaktischen Injektion herzstärkender Mittel (Campherderivate und Coffein). Absolut kontraindiziert ist die intravenöse Behandlung bei Patienten mit schlechter Herztätigkeit oder schlechtem Allgemeinzustande.

Es mußte von Interesse sein, bei diesen auffälligen Reaktionen, die zweifellos in das Gebiet der anaphylaktischen Erscheinungen fallen, den Verlauf des Stickstoffwechsels zu verfolgen. Ich habe darauf hin bei einer Reihe von Fällen, die auf einer abgewogenen, gleichbleibenden Kost gehalten wurden, den Verlauf der Stickstoffausscheidung verfolgt und gebe in folgendem einige meiner Kurven wieder:

Kurve 1. Waue, 20 jähriger Infanterist. Die N-Ausscheidung zeigt geringen Anstieg am Tage der Injektion und danach parallel mit der Entfieberung einen Abfall, der während einer nur kurzen Fieberbewegung nach 8 Tagen wieder vorübergehend ansteigt.

Kurve 2. Engelmeyer, 24 jähriger Kraftfahrer, zeigt auf die erste Injektion von 0,4 ccm Impfstoff (Stamm Washington) einen enormen Anstieg der Stickstoffausscheidung ohne entsprechenden Anstieg der Temperatur. Umgekehrt führt die am folgenden Tage ausgeführte Injektion, von 0,6 ccm eines frischen Stammes (Waue) aus dem Blute des Patienten 1 gezüchtet, zu einer prompten Entfieberung ohne Anstieg der Temperatur und des Stickstoffwechsels. In den folgenden Tagen gehen Stickstoffwechsel und Temperatur weitgehend parallel.

Kurve 3. Habich, 19 jähriger Heizer. In diesem Falle zeigt die punktierte Linie nicht den Verlauf der Stickstoff-, sondern der Harnstoffausscheidung an. Auch hier gehen die Einwirkungen auf Temperatur und diejenige auf den Stoffwechsel verschiedene Wege. Die Temperatur steigt steil unter Schüttelfrost von 38,5 auf 41,6° an; die Harnstoffausscheidung dagegen bleibt unverändert und sinkt, in lytischer Form dem in 2 Zacken erfolgenden Temperatursturz um 5 Tage folgend, auf die Norm.

Kurve 4. Lisske, 23jähriger Soldat, zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die vorigen, nur daß die Injektionen hier zeitlich weiter auseinanderliegen. Auf die erste Injektion erfolgt steiler Anstieg der Temperatur von 39,0 auf 41,2° ohne entsprechende Veränderung der N-Ausscheidung. Dagegen tritt am 3. darauf folgenden Tage eine spontane Temperatursenkung auf 37,2° auf bei gleichzeitigem Anstiege der N-Ausscheidung. Am 13. Krankheitstage führt die Vaccineinjektion zu einem enormen Anstiege der Temperatur von 36,0 auf 39,8°, dieses Mal mit parallelem Anstiege und nachfolgendem Abfall der N-Kurve.

Kurve 5. Keck, 27 jähriger Musketier, zeigt einen starken Einfluß der ersten intravenösen Vaccineinjektion auf Temperatur und N-Stoffwechsel, die namentlich im Abfall und darauffolgenden Wiederanstieg parallel verlaufen. Bei der Wiederholung am 12. Krankheitstage dagegen dauert der Anstieg der N-Ausscheidung 3 Tage länger an, nachdem die Temperatur schon zur Norm abgesunken ist. Die am 20. Krankheitstage wegen einer erneuten leichten Fieberbewegung ausführte Injektion von 2 ccm Vaccine, diesmal intramuskulär, führt zu bleibender Entfieberung. Entsprechend der langsamer einsetzenden und protahierter verlaufenden Wirkung der intramuskulären im Gegensatze zur intravenösen Einverleibung tritt hier die Stoffwechselsteigerung erst am 2. Tage nach der Einspritzung ein.

III. N-Stoffwechsel bei der Proteinkörper- und Reizbehandlung.

Die gleiche Wirkung der Injektion kolloidalen Silbers hat *Citron* bei der Behandlung von Typhuskranken mit intravenösen Injektionen von 5 ccm 2proz. Kollargol erzielt. Auch er sah Temperaturanstieg unter starkem Schüttelfrost und nachfolgenden kritischen Temperaturabfall, dem nicht selten dauernde Entfieberung folgte. Eine charakteristische Kurve findet sich in seiner Arbeit (Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1921, Nr. 9).

Kurve 6. Lehmann, 25 jährige Wirtschafterin. In diesem Falle wurde der Impfstoff nur intramuskulär injiziert. Die erste Injektion führt zu parallelem Absinken von Temperatur und Stoffwechsel, die zweite zu starkem Anstiege der N-Ausscheidung, weniger der Temperatur, die bald darauf in annähernd parallelem Verlauf zur Norm abfallen.

Die Wirkung des Kollargols ist zum Teil vielleicht eine spezifische, vermittelt durch die auch von *Citron* beobachtete Herdreaktion und die Bakteriolyse von Typhusbacillen, zum größeren Teil aber wohl eine unspezifische, bedingt durch die Störung des kolloidalen Gleichgewichts im Blute. Damit leitet diese Beobachtung über zu dem folgenden Abschnitte über das Verhalten des Stoffwechsels bei der unspezifischen Proteinkörpertherapie. Eine eigene Beobachtung kolloidaler Silberwirkung auf den Eiweißstoffwechsel zeigt als Beispiel die folgende Kurve.

Kurve 7. Zucker, 19 jähriger Arbeiter, zeigt den Einfluß der Injektion kolloidalen Silbers. Dieselbe führt zu steilem Anstiege der N-Ausscheidung, die jedoch trotz des starken kritischen Temperaturabsturzes auf ihrem hohen Niveau stehen bleibt. Die intramuskuläre Einspritzung von Impfstoff führt darauf zu parallelem Anstieg und Abfall der Temperatur- und N-Kurve.

Ich habe daraufhin in einigen Fällen bei Patienten, bei denen fortlaufend der respiratorische sowie auch der N-Stoffwechsel verfolgt wurde, den Einfluß der intravenösen Injektion von Casein ($2^1/_2$ proz. Yatren-Caseinlösung) verfolgt und ebenso auch die Einwirkung anderer

unspezifischer Kolloide (kolloidales Silber und Quecksilber). Da die Ergebnisse im wesentlichen gleicher Art waren wie die bei der spezifischen Vaccinebehandlung gefundenen, kann auf die Wiedergabe weiterer Kurven verzichtet werden. Es zeigte sich auch hier neben übereinstimmendem auch völlig unabhängiger Verlauf von Temperatur und Stoffwechsel; zuweilen waren die Stoffwechselveränderungen nur sehr wenig ausgeprägt, in anderen Fällen deutlicher vorhanden.

Die gleichen Veränderungen wie nach Casein, wurden auch nach intravenöser Injektion von kolloidalem Silber und Quecksilber (in Form der Mischung von Neosalvarsan, Dos. IV, mit 4 ccm 1 proz. Sublimatlösung nach *Linsser*) beobachtet. Die Temperatur blieb in diesen Fällen unbeeinflußt, dagegen stieg die Stickstoffausscheidung an den Injektionstagen oder danach meist an. Bei intramuskulärer Injektion kommt dieser Anstieg nicht selten erst in den folgenden Tagen zum Ausdruck, wie ich das auch in Übereinstimmung mit *Meyer-Bisch* und *Basch* nach der intramuskulären Injektion von Schwefel (in Olivenöl gelöst) beobachtet habe. Jedenfalls führen alle diese Eingriffe in gleicher Weise zu einer nachhaltigen und von der Beeinflussung der Körpertemperatur weitgehend unabhängigen Beeinflussung des Stoffwechsels.

Ergebnisse.

1. Temperatur und Stoffwechsel zeigen beim anaphylaktischen Schock, mit Temperatursturz oder Fieber, bei der Vaccinebehandlung des Typhus und der Behandlung mit Proteinkörpern oder Metallkolloiden neben gleichsinnigen Veränderungen auch völlig unabhängigen Verlauf. Die bereits früher ausgesprochene dualistische Auffassung des Fiebers (Unabhängigkeit von Temperatur- und Stoffwechseländerung) wird dadurch erneut bestätigt.

2. Das anaphylaktische Fieber führt meist zu einer Einschränkung des Eiweißstoffwechsels. Dieselbe kann jedoch überboten werden durch eine Steigerung des Eiweißstoffwechsels infolge anderer Überempfindlichkeitserscheinungen (gesteigerte motorische Tätigkeit der quergestreiften und glatten Muskulatur, Hyperthermie u. a.).

3. In einem Falle schweren anaphylaktischen Schocks beim Menschen mit Kollaps und Temperatursturz blieb der Eiweißstoffwechsel unbeeinflußt.

4. Die intravenöse Vaccinebehandlung beim Typhus sowie die intravenöse Injektion von Proteinkörpern und kolloidalen Metallen führt zumeist zu einer Steigerung des Stoffwechsels, jedoch unabhängig von der Beeinflussung der Körpertemperatur.

Literatur.

Arnoldi, W., Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**. 1924. — *Arnoldi, W.*, und *E. Leschke*, Dtsch. med. Wochenschr. **37**. 1920. — *Citron*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1921, Nr. 9. — *Dörr*, Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **5**. 1922; v. Kraus und Brugsch **2**. 1919. — *Fraenkel, E.*, Krankheitsforschung **2**. 1920. — *Friedberger*, Anaphylaxie. Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. — *Friedemann* und *Isaac*, Zeitschr. f. exp. Pathol. **1**, H. 3. 1905; **2**, H. 5. 1905; **3**, H. 7. 1906; **4**, H. 1. 1907. — *Heilner*, Zeitschr. f. Biol. **48**, **50**, **52**. 1907 und **54** u. **58**. 1912. — *Hirsch, Rahel*, und *E. Leschke*, Zeitschr. f. exp. Pathol. **15**. 1914. — *Kraus, Fr.*, Fieber und Infektion. Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels von *v. Noorden*. Bd. 1, S. 578. 1912; Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. Besonderer Teil: I. Tiefenperson. 1926. — *Leschke, Erich*, Kongr. f. inn. Med. 1913 (Diskussion); 1913, S. 80; 1916, S. 270; Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **3**. 1914; Berlin. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 24. — *Major*, Arch. f. klin. Med. **116**. 1914. — *Manoiloff*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **15**. 1913. — *Meyer-Bisch*, Biochem. Zeitschr. **18**. 1921. — *Meyer-Bisch* und *Basch*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**. 1922. — *Rona, P.*, und *Leonor Michaelis* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **121**. 1908; **123**, **124**. 1909. — *Schittenhelm*, Kongr. f. inn. Med. 1913. — *Schittenhelm* und *Weichardt*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34; 1911, Nr. 16; 1912, Nr. 2; Zeitschr. f. exp. Pathol. **11**. 1912. — *Schott*, Arch. f. klin. Med. **112**. 1913. — *Segale*, Biochem. e terap. sperim. **4**, H. 4. 1913. — *v. Somogyi*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **71**. 1911; Pathologica **121**. 1913. — *Wittkower*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **34**. 1923.

Über den kombinierten Verlauf von Typhusexanthematicus und Febrisrecurrens.

Von
Dr. Jakob Oettinger und **Dr. J. Halbreich** (Moskau).

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Oktober 1926.)

Die Geschichte der Epidemien des 19. und 20. Jahrhunderts kennt nicht wenige Fälle von gleichzeitiger Ausbreitung von Flecktyphus und Rückfallfieber in einer und derselben Gegend. In Anbetracht der gleichen Übertragungsart beider parasitärer Seuchen ist die Möglichkeit der gleichzeitigen oder kurz aufeinanderfolgenden Ansteckung eines und desselben Individuums mit beiden Virusarten durch die Natur der Dinge gegeben.

Die Frage der Kombination des Typhus exanthematicus und recurrens interessierte bereits die Forscher der vorbakteriologischen Ära. Während die Möglichkeit einer *aufeinanderfolgenden* Kombination beider Infektionen von keiner Seite in Zweifel gezogen wurde, bestritten manche Autoren die Möglichkeit eines *gleichzeitigen* Verlaufes von Fleck- und Rückfallfieber bei demselben Individuum.

Fälle von gleichzeitig verlaufendem Fleck- und Rückfallfieber wurden erstmalig von *Murchison*, später von *Griesinger* und *Botkin* beschrieben. Der letztgenannte Autor hebt in seinen klinischen Vorlesungen hervor, daß eine sich hinzugesellende Recurrensepidemie den Verlauf des Flecktyphus wesentlich zu beeinflussen pflegt. Mit dem Ausbruch der Recurrensepidemie ändere sich merklich der Charakter des Fleckfiebers, es träten Fälle von Fleckfieber auf, die nur als Mischinfektion gedeutet werden können: so sehr weichen sie in ihrem Verlauf von den gewöhnlichen Flecktyphusfällen ab. Gelbsucht und Schweißausbrüche z. B. wurden beim Fleckfieber ausschließlich in solchen Fällen beobachtet, wenn es gleichzeitig mit Rückfallfieber verlief. *Botkin* hebt ferner in seinen Vorlesungen hervor, daß der Flecktyphus zur Zeit einer Recurrensepidemie gutatiger verläuft und eine geringere Sterblichkeit aufweist als sonst.

Die vor der Entdeckung des Rückfallfiebererregers auf Grund der klinischen Befunde beschriebenen Fälle von gleichzeitigem Verlauf von

Fleck- und Rückfallfieber können selbstverständlich nicht als streng wissenschaftlich gesichert gelten. Der erste durch bakterioskopische Untersuchungen sichergestellte Fall von gleichzeitig verlaufendem Fleck- und Rückfallfieber wurde 1878 von *Borodulin* aus der *Botkin*schen Klinik veröffentlicht. *Spitz* beschrieb 1879 mehrere Fälle von aufeinanderfolgend einhergegangenen Erkrankungen von Fleckfieber nach Recurrens. Besondere Beachtung schenkt dieser Autor einem Fall, wo bei einem 10jährigen Mädchen die Erkrankung an Fleckfieber unmittelbar nach dem ersten Recurrensanfall hinzutrat. Der Flecktyphus verlief dabei ohne Exanthem, dauerte 12 Tage, wobei die täglich vorgenommene Untersuchung des Blutes auf Spirochäten stets negativ ausfiel. Die Kranke genas und es traten bei ihr keine Recurrensanfälle mehr auf. Die Eltern und Geschwister der Kranken waren zur selben Zeit ebenfalls an Recurrens krank, der sich aber bei keinem von ihnen auf nur einen einzigen Anfall beschränkte. *Spitz* hält es für wahrscheinlich, daß der hinzugesellte Flecktyphus die vorangegangene Recurrensinfektion coupiert hat. *Seeliger* beschrieb 1888 19 Fälle von Fleckfieber im Anschluß an einen bereits abgelaufenen Recurrens und 4 Fälle von gleichzeitigem Verlauf beider Krankheiten, ohne auf die Besonderheiten des Verlaufes dieser Infektionskombinationen einzugehen.

Wie man aus den vorstehenden Literaturangaben ersieht, beanspruchte die Frage nach dem kombinierten Verlauf des Fleck- und Rückfallfiebers vor der Pandemie 1918—1922 verhältnismäßig nur geringes Interesse der Autoren. Wir haben es in den Veröffentlichungen eher mit vereinzelten Beobachtungen und Eindrücken zu tun, als mit einem sorgfältig analysiertem Problem, dem indes unbedingt nicht nur eine theoretische, sondern auch eine praktische epidemiologische Bedeutung zukommt.

Die jüngste Fleck- und Rückfallfieberpandemie, die nach ihren Ausmaßen nicht ihresgleichen kennt in der Geschichte, brachte zahlreiche Fälle von kombiniertem Verlauf beider Erkrankungen und lenkte unwillkürlich das Interesse der Wissenschaft auf dieses Problem. Von den Autoren, die während der jüngsten Pandemie den Verlauf des Fleck- und Rückfallfiebers studierten, richteten manche ihr Augenmerk auf den kombinierten Verlauf beider Infektionen. *Marzinowski* berichtet über 8 Fälle von Fleckfieber im Anschluß an Recurrens, wobei jenes in diesen Fällen verhältnismäßig leicht, zuweilen mit nur wenig ausgesprochenem Exanthem verlief. Derselbe Autor beobachtete 2 Fälle von Recurrens im Anschluß an Fleckfieber. Auch in diesen Fällen war der Verlauf ein günstiger. Fälle von kombiniert verlaufenden Erkrankungen an Fleck- und Rückfallfieber wurden ferner beschrieben von *S. G. Zondek*, *Kalf-Kalif*, *Chartschenko* und *Elistratow*. Die von

Chartschenko und *Elistratow* veröffentlichten Fälle bestätigen keineswegs die von *Spitz* vermutete coupierende Wirkung des hinzutretenden Fleckfiebers auf den Recurrens. Die Autoren führen Fälle an, wo auch nach dem Auftreten von Fleckfieber im Anschluß an Recurrens weitere Recurrensanfälle beobachtet wurden. Der verhältnismäßig leichte Verlauf des sich dem Recurrens gesellenden Fleckfiebers wird auch von *Chartschenko* hervorgehoben. *Elistratow* kommt auf Grund seiner Beobachtungen und Eindrücke zu folgenden Schlußfolgerungen: Nach überstandenem Fleckfieber verläuft eine Recurrenserkrankung schwerer und bietet eine schlechtere Prognose als isolierte Formen von reinem Rückfallfieber. Dagegen verläuft Fleckfieber auf dem Untergrund von Recurrens, sowohl nebeneinander wie aufeinander einhergehend, in der Mehrzahl der Fälle leicht, ohne schwere Erscheinungen seitens des Gefäß- und Nervensystems. Indes, *Elistratow* macht gar keine Zahlenangaben zur objektiven Bestätigung seiner Behauptungen.

Unsere Beobachtungen umfassen 123 Fälle von nebeneinander und aufeinander einhergegangenen Kombinationen von Fleck- und Rückfalltyphus, aus dem Therapeutischen Spital „A" des Roten Kreuzes in Witebsk (Rußland) während der Jahre 1918—1922. Unter unseren Patienten waren alle Altersgrenzen und beide Geschlechter vertreten, es überwogen jedoch bei weitem Männer in militärpflichtigem Alter. Diese reichliche Anzahl der Fälle von kombiniert verlaufenden Erkrankungen an Fleck- und Rückfallfieber findet ihre Erklärung in dem Umstand, daß ein beträchtlicher Teil der kranken Rotarmeer und Flüchtlinge in das Spital kamen, nachdem sie mehr oder weniger lange Zeit in den Sanitätsstreifkolonnen und in den Evakuationsstellen sich aufgehalten hatten, wo die Bedingungen für eine Infektion des gleichen Individuums mit Fleck- und Rückfallfieber die denkbar günstigsten waren.

Im Interesse der klinischen Analyse halten wir es für zweckmäßig, die von uns beobachteten Fälle von kombinierten Fleck- und Rückfallfiebererkrankungen in 2 Gruppen einzuteilen: die mit *gleichzeitigem* Verlauf und die mit *nachfolgendem* Verlauf. In die Gruppe des gleichzeitigen Verlaufes reihen wir die Fälle ein, in welchen bei demselben Individuum im Verlauf eines oder mehrerer Tage beide Infektionen nachgewiesen werden konnten, gleichgültig, ob der Recurrens im Stadium der Pyrrhexie oder Apyrrhexie vorlag. Zur Gruppe der aufeinanderfolgenden Kombination zählen wir die Fälle, in welchen der Flecktyphus in der Rekonvaleszenzperiode bald nach dem Abklingen des letzten Paroxysmus des Recurrens, oder umgekehrt der Recurrens nach dem Abklingen des Fleckfiebers auftrat.

Wir sprechen von gleichzeitigem oder aufeinanderfolgendem Verlauf des Fleck- und Rückfallfiebers, ohne dabei die Frage nach der

Zeit des Eindringens des einen oder anderen Virus in den Organismus zu berühren, da es ja in Anbetracht der schwankenden Dauer der Inkubationsperiode beider Krankheiten gar nicht möglich ist, diesen Zeitpunkt zu bestimmen. Bei gleichzeitigem Eindringen beider Virusarten in den Organismus kann angesichts der längeren Inkubationsdauer des Flecktyphus ein aufeinanderfolgender Verlauf der Infektionen stattfinden (Fleckfieber nach Ablauf des ersten und einzigen Recurrensparoxysmus). Andererseits kann aber bei nicht gleichzeitiger Infektion dennoch natürlich ein gleichzeitiger Verlauf beider Infektionen erfolgen.

Bei nebeneinander verlaufendem Fleck- und Rückfallfieber sind folgende 4 Variationen möglich:

1. Der Recurrensanfall fällt mit dem Initialstadium des Fleckfiebers zusammen, wobei es gewöhnlich nicht möglich ist, mit Sicherheit festzustellen, ob der Flecktyphus *zugleich* mit dem Recurrensanfall auftrat oder ihm voran- oder nachgefolgt war. Den einzelnen Anhaltspunkt zur Erschließung des Beginns der Flecktyphusinfektion bietet uns der Zeitpunkt des Auftretens des Exanthems, aber auch dieses ist nicht an einen bestimmten Tag des Infektionsalters gebunden (es taucht am 3. bis 5. Tage und zuweilen gar später auf).

2. Der Recurrensanfall gesellt sich dem Fleckfieber auf der Höhe desselben hinzu. Es sind nur wenige solche bakterioskopisch bestätigte Fälle beschrieben worden (*Kalf-Kalif*), denn es kann keinem einfallen, nach Spirochäten im Blute zu suchen, wenn das Bild des Fleckfiebers unzweideutig vor Augen liegt. Von uns wurden keine solchen Fälle beobachtet.

3. Der Recurrensanfall tritt zum Flecktyphus während dessen Lysis hinzu. In diesen Fällen zeigt sich im Bilde der lytisch sinkenden Temperaturkurve ein jäher Aufstieg des Fiebers, und die Untersuchung des Blutes bringt dann die Obermeierschen Spirochäten zutage.

4. Die Fleckfieberinfektion verläuft im ganzen während der Apyrrhexie des Recurrens („Einkeilung" zwischen 2 Paroxysmen des Rückfallfiebers).

Von der ersten Variation des gleichzeitigen Verlaufes des Fleck- und Rückfallfiebers beobachteten wir 16 Fälle, wobei bei 8 von diesen die Initialperiode des Fleckfiebers mit dem ersten Recurrensparoxysmus zusammenfiel, in 2 Fällen deckte sie sich mit dem zweiten, in 6 Fällen wieder mit dem dritten Rückfall oder mit den späteren Paroxysmen.

Die Temperaturkurve, die die Fälle dieser Untergruppe aufweist, ist *äußerst charakteristisch.* Die Krise des Rückfallfiebers bei fortlaufendem Flecktyphus vollzieht sich in der Form einer jähen Senkung der Temperatur, die gewöhnlich auf subnormale Werte hinabsinkt, von reichlichem Schweißausbruch begleitet. Erst nach 12—24 Stunden

und manchmal noch später wird ein neuer Temperaturaufstieg beobachtet, und der Flecktyphus verläuft in üblicher Weise fort (vgl. Kurven 1, 2, 3, 4).

Dieser äußerst charakteristische „Sturz“ der Temperaturkurve bei fortdauerndem Verlauf des Fleckfiebers deutet darauf hin, daß der die Krise des Recurrensanfalls begleitende krasse Temperaturabfall nicht durch das Abklingen des aktiven Stadiums der Infektion *allein* hervorgerufen, sondern auch durch den lähmenden Einfluß der Spirolyseprodukte auf das Wärmezentrum verursacht wird. Der Sturz der Temperaturkurve wurde von uns in 14 von 16 Fällen beobachtet, wobei in 10 davon die Temperatur unter 36°, in 3 Fällen auf 36—36,5° und schließlich in einem Falle auf 36,8° gefallen war. Das ist sozusagen die *Tiefe* des „Sturzes“. Was seine *Breite* anbetrifft, d. h. die Zeitdauer, während welcher normale oder subnormale Temperaturen beobachtet wurden, so können darüber nur angenäherte Angaben gemacht werden, weil die Temperatur nur 2 mal täglich gemessen wurde. In 7 Fällen wurde normale und subnormale Temperatur nur bei *einer* Messung vorgefunden (s. Kurve 1), in 5 Fällen bei 2 Messungen und schließlich in 2 Fällen bei 3 Messungen.

Der Sturz der Temperaturkurve ist dermaßen charakteristisch für die gleichzeitige Kombination von Fleck- und Rückfallfieber, daß wir für die 2 Fälle, bei welchen er nicht zur Beobachtung gelangte, annehmen zu dürfen glauben, daß die Periode der normalen Temperatur in diesen beiden Fällen kürzere Zeit anhielt, als es dem Zeitabschnitt zwischen 2 Temperaturmessungen entspricht, weshalb der „Sturz“ nicht auf die Temperaturkurve gebracht werden konnte. Immer wenn wir Patienten mit charakteristischem Flecktyphusausschlag während eines „Sturzes“ beobachteten, konnten wir trotz der subnormalen Temperatur mit Sicherheit ihren baldigen Aufstieg im Laufe der allernächsten Stunden vorhersagen, und die Vorhersage traf auch immer ein.

Zur Bestimmung der Dauer des simultanen Verlaufes von Fleckfieber und *Recurrensparoxysmus* gingen wir, wie gesagt, vom Zeitpunkt des Auftretens des Roseola aus. In den 60 Fällen von Fleckfieber, die vom Anfang der Erkrankung an unter unserer Beobachtung standen, d. h. in das Spital während der Inkubationsperiode kamen oder sich daselbst angesteckt haben, trat das Exanthem überwiegend (in 90% der Beobachtungen) am 3. bis 4. Tage der Erkrankung auf. Demzufolge dürfen wir, ohne einen großen Fehler zu befürchten, den 1. Tag der Roseolaefflorencenz als den 3. bis 4. Tag der Fleckfiebererkrankung ansprechen, und in Anbetracht dessen, daß in keinem einzigen von unseren Fällen das Exanthem früher als 5 Tage nach Beginn der Fieberperiode in Erscheinung trat, sehen wir uns bemüßigt, anzunehmen, daß in der überwiegenden Mehrzahl unserer Fälle der

Recurrensparoxysmus dem Fleckfieberbeginn vorangegangen war. Wenn wir aus diesen Erwägungen heraus versuchen werden, die Dauer des gleichzeitigen Verlaufes des Fleck- und Rückfallfiebers in unseren Fällen zu ermitteln, so bemerken wir, daß in 3 Fällen die Roseola einen Tag vor der Krise des Recurrensanfalls aufgetreten war (Dauer des gleichzeitigen Bestehens 5—4 Tage), in 3 Fällen — am 1. Tage des nach dem Sturz erneuten Fieberanstieges (Dauer des gleichzeitigen Verlaufes 3—2 Tage), in 5 Fällen — während des 2. Tages des erneuten Temperaturanstieges (Dauer des gleichzeitigen Verlaufes 2—1 Tag), in 3 Fällen am 3. Tage nach dem Temperatursturz (Dauer des gleichzeitigen Verlaufes 1 Tag oder unmittelbarer Anschluß); in 2 ohne Exanthem, aber mit positiver Weil-Felixscher Reaktion verlaufenen Fällen; schließlich hatten wir, mangels des einzigen Kriteriums, nämlich des Zeitpunktes des Auftretens des Exanthems, natürlich keine Möglichkeit, die Dauer des gleichzeitigen Verlaufes beider Infekte zu bestimmen (s. Tab. 1).

Tabelle 1.

Fälle der ersten Variation des gleichzeitigen Verlaufs von Fleck- und Rückfallfieber.

Zahl der Fälle	Zeitpunkt des Auftretens der Fleckfieberroseola, bezogen auf die Krise des Recurrensanfalls	Dauer d. simultanen Verlaufs des Fleckfiebers u. Recurrensanfalls	Durchschnittliche Dauer des Fleckfiebers	Ausgang
3	Am Tage vor der Krise	5—4 Tage		2 Exitus letales
3	Am 1. Tag der erneuten Temperatursteigerung (nach dem „Sturz“)	3—2 Tage	14,5 Tage	
5	Am 2. Tag der erneuten Temperatursteigerung	2—1 Tage		Genesen
3	Am 3. Tag der erneuten Temperatursteigerung	1 Tag, oder unmittelb. Anschluß	12,75 Tage	
2	Ohne Exanthem (Weil-Felix †)			

In der Tab. 1 sind unsere Fälle, die zur 1. Variante der *gleichzeitigen* Kombination gehören, in Gruppen nach dem Merkmal der Dauer des simultanen Verlaufes des Flecktyphus und des Recurrensparoxyms eingeteilt. Bringt man sämtliche von uns beobachteten Fälle dieser Art in 2 Gruppen mit der Dauer des Simultanverlaufes von mehr bzw. gleich oder weniger als 2 Tagen, so geht aus der Tabelle hervor, daß in den Fällen der ersten großen Gruppe der Flecktyphus eine durchschnittliche Dauer von 14,5 Tagen, in denen der 2. Gruppe von 12,75 Tagen hatte. Beide letalen Fälle gehören der Gruppe mit der maximalen

Dauer des Simultanverlaufes (5—4 Tage) an. Die Fälle der zweiten großen Gruppe verliefen leicht und gaben keinen einzigen letalen Ausgang. Sie bilden gleichsam den Übergang zu den Fällen des nach Ablauf des Recurrens auftretenden Fleckfiebers, die, wie wir bald sehen werden, *ungemein leicht* verlaufen und eine noch geringere durchschnittliche Dauer besitzen.

Die 2 Variation, d. h. Anschluß eines Recurrensanfalls an einen bestehenden Flecktyphus auf der Höhe seines Verlaufes, wurde von uns, wie bereits erwähnt, nie beobachtet.

Die 3. Variation, d. h. Anschluß eines Recurrensanfalls an das in der Lysis begriffene Fleckfieber, wurde von uns in 7 Fällen beobachtet, wobei die Diagnose stets bakterioskopisch gesichert wurde (vgl. Kurven 1, 7). Der lytische Abfall der Fleckfieberkurve wird bei dieser Variation durch einen jähen Aufstieg unterbrochen, der mehrere Tage anhält und mit einer typischen kritischen Senkung abschließt. Der Verlauf des Endstadiums des Flecktyphus wird dabei überdeckt, so daß seine Dauer sich nicht bestimmen läßt. Was nun den Verlauf des Recurrens angeht, der sich dem Endstadium des Fleckfiebers gesellt, so konnten wir nichts besonderes vermerken in bezug weder auf die Dauer noch auf die Anzahl der Attacken. Die durchschnittliche Dauer des 1. Anfalls von Recurrens im Anschluß an Fleckfieber belief sich in unseren Fällen auf 6,3 Tage, stimmte also ziemlich genau mit der üblichen Dauer des 1. Recurrensanfalls überein, die wir auf Grund unseres umfangreichen Materials auf durchschnittlich 5,8 Tage anschlagen.

Was die 4. Variation betrifft, d. h. die Einschiebung von Fleckfieber zwischen 2 Paroxysmen von Recurrens, so wurde von uns kein einziger bakterioskopischer sichergestellter Fall dieser Art beobachtet. In 3 Fällen von nach Ablauf des Recurrens aufgetretenen Flecktyphus beobachteten wir in der Rekonvaleszenz 1 tägige oder 2 tägige Temperatursteigerungen, ähnlich den abortiven Recurrensanfällen. Obermeiersche Spirochäten konnten indes während dieser Fieberexacerbationen im Blute nicht nachgewiesen werden.

Ebenso bemerkenswert wie die Kombination gleichzeitig bestehenden Fleck- und Rückfallfiebers ist der Verlauf dieser Infektionen bei ihrer unmittelbaren Aufeinanderfolge. Insgesamt wurden von uns 65 Fälle von Fleckfieber im *Anschluß an abgeklungenen Recurrens* beobachtet (vgl. Kurven 5, 6). Die Diagnose des vorangegangenen Recurrens war in 40 Fällen bakterioskopisch gesichert, in 10 Fällen wurde sie auf Grund der im Spital beobachteten charakteristischen Paroxysmen gestellt (das Blut wurde nicht auf Spirochäten untersucht). In 15 Fällen kamen die Patienten ins Spital in der Apyrrhexie nach bereits überstandenen einmaligen oder — häufiger — mehrmaligen Anfällen von

Recurrens, der aus der eindeutigen Anamnese, der Milzschwellung und dem Allgemeinzustande des Patienten erkannt wurde. Maßgebend für die Diagnose des Fleckfiebers war der charakteristische Ausschlag, die Weil-Felixsche Reaktion und der klinische Gesamtverlauf.

Die fieberfreie Zwischenzeit zwischen dem vorangegangenen Recurrensfall und dem nachfolgend hinzugetretenen Fleckfieber schwankte in unseren Fällen von 1—14 Tagen, und zwar

von 1 bis 3 Tagen in 23 Fällen
„ 4 „ 5 „ „ 22 „
„ 6 „ 10 „ „ 15 „
„ 10 „ 14 „ „ 2 „
unbestimmt „ 3 „

In 60 von unseren 65 Fällen hatte das fieberfreie Intervall eine Dauer von nicht über 10 Tagen. Berücksichtigt man, daß die Inkubationsperiode des Fleckfiebers in der Regel 12—14 Tage dauert, so kann angenommen werden, daß in der Mehrzahl unserer Fälle die Fleckfieberinfektion während der *letzten* Recurrensattacke oder *vor* derselben erfolgt war, so daß, mit anderen Worten, der Recurrensanfall ganz oder teilweise in der Inkubationsperiode des nachträglich ausgebrochenen Fleckfiebers verlief.

Zur vergleichenden Betrachtung des klinischen Verlaufes des gewöhnlichen und des im Anschluß an einen abgelaufenen Recurrens einhergehenden Fleckfiebers bedienten wir uns des Materials unseres Spitals, das 1500 Fälle von gewöhnlichem Fleckfieber aus den Jahren 1918—1922 umfaßt, d. h. also aus der Zeit, in die auch die von uns beobachteten Fälle von postcurrentem Fleckfieber fallen. Nur in bezug auf den Charakter der Temperaturkurve machten wir uns außer unseren eigenen Beobachtungen auch anderweitige Veröffentlichungen dienstbar (s. Tab. 2).

Tabelle 2. *Vergleichender Verlauf des gewöhnlichen und des nach Recurrenz auftretenden Fleckfiebers.* (Eigene Beobachtungen, bis auf Temperaturverlauf.)

	Temperaturverlauf			Dauer (durchschnittlich in Tagen)	%-Verhältnis d. Gruppen verschiedener Dauer				Klinischer Verlauf	Komplikationen	Mortalität
	Continua	Remittens	Wunderliche Senkung		Bis 11 Tage	12—14 Tage	15—17 Tage	Über 17 Tage			
Gewöhnliches Fleckfieber	75%	25%	18%	14,6	8,5	39	36,5	16	Oft schwerer	20%	6%
	(Nach Literaturangaben)						52,5				
Nach Recurrens auftretendes Fleckfieber	33%	67%	40%	11,7	46	48	6	0	leichter	9%	0
							6				

Die für das gewöhnliche Fleckfieber typische febris continua wurd bei uns nur in 22 Fällen, d. h. in 33%, nachgewiesen. In allen übrige Fällen, also in 67% der Beobachtungen, weisen die Temperaturkurve mehr oder weniger scharfe Remissionen, mitunter auch Intermissione auf. Beim gewöhnlichen Fleckfieber wird der remittierende Typus de Fieberdiagramms in nur 25% der Fälle beobachtet (*Balaschow*). Den sog *Wunderlich*schen Temperaturabfall um den 7. Tag der Krankheit herun beobachteten wir in 40% (in 27 von unseren 65 Fällen). Beim gewöhnliche Fleckfieber wird dieses Phänomen, nach *Balaschow*, in 18% der Fälle be obachtet. All diese Remissionen, Intermissionen, Senkungen und Schwan kungen der Temperatur, die in unseren Fällen niemals von Kollaps be gleitet waren, sind ohne Zweifel charakteristisch für den leichten Verlau des in der Rekonvaleszenz der Recurrens auftretenden Fleckfiebers.

Der leichte Verlauf des dem Rückfallfieber folgenden Fleckfieber kommt auch in seiner bedeutend geringeren durchschnittlichen Daue gegenüber derjenigen des gewöhnlichen Fleckfiebers zum Ausdruck Das umfangreiche Material unseres Spitals (umfassend 1500 Fälle ergibt die durchschnittliche Dauer des gewöhnlichen Flecktyphu während der letzten großen Pandemie von 14,6 Tagen. In den von un während derselben Periode beobachteten 65 Fällen von nach Recurren auftretendem Fleckfieber betrug die durchschnittliche Dauer 11,7 Tage Die Abkürzung der durchschnittlichen Dauer ergibt sich einerseits au der größeren Anzahl der leichten Fälle mit kurzem abortivem Verlauf andererseits aber aus der geringeren Anzahl der schweren Fälle mi protrahiertem Verlauf. So wurden von uns bei nach Recurrens auf getretenem Fleckfieber *46% Fälle mit kurzem, bis 11 Tage dauernde Verlauf* beobachtet, während solche Fälle bei dem *gewöhnlichen* Fleck fieber *nur 8% der Gesamterkrankungen* ausmachen. Protrahierter Ver lauf (15 Tage und mehr) wurde von uns bei dem Recurrens nachfol genden Fleckfieber nur in *6% der Fälle* angetroffen, während bei den gewöhnlichen Fleckfieber *diese Gruppe 53% umfaßt*. Zerlegt man dies Gruppe in 2 Untergruppen mit der Krankheitsdauer von 15—17 bzw über 17 Tagen, so ersieht man, daß sämtliche Fälle des nachfolgende Fleckfiebers aus dieser Gesamtgruppe in der 1. Untergruppe liegen Mit anderen Worten: wir haben keinen einzigen Fall von nachfolgenden Fleckfieber mit einer Dauer über 17 Tage beobachtet, während beim gewöhnlichen Fleckfieber die Untergruppe mit der maximalen Daue 16,5% der Gesamtfälle umfaßt.

Die durchschnittliche Dauer des nach Recurrens auftretenden Fleck fiebers hängt, allem Anschein nach, von der Anzahl der vorangegangene Recurrensanfälle ab, und zwar nimmt dieser Dauer mit der zunehmende Anzahl der Paroxysmen ab. Gesellt sich der Flecktyphus nach den 1. Recurrensanfall hinzu, so beträgt seine Durchschnittsdauer 12,3 Tag

19 Fälle), nach dem 2. Anfall — 11,6 Tage (27 Fälle), nach dem 3. und päteren Anfällen 11,3 Tage (19 Fälle).

Komplikationen traten beim nachfolgenden Fleckfieber seltener ein ls beim gewöhnlichen. Wir haben folgende Komplikationen beobachtet: mal Parotitis, 2 mal Otitis media, 1 mal Pneumonia catarrhalis, 1 mal Pleuritis, insgesamt 6 Fälle, somit 9% der Gesamterkrankungen, während im Laufe derselben Zeit die Zahl der gewöhnlichen Fleckfieberfälle mit Komplikationen 20% ausmachte.

Bei der näheren Betrachtung unserer Fälle von nachfolgendem Fleckfieber fällt der große Prozentsatz der Fälle auf mit schwach ausgeprägtem oder gänzlich ausgebliebenem Exanthem, was bekanntlich ls Zeichen von gutartigem Verlauf der Infektion angesehen wird. Unter unseren 65 Beobachtungen fehlte in 8 Fällen das Exanthem gänzlich, in 12 Fällen war es abortiv und schwach gezeichnet (s. Tab. 3). Hämorrhagisches Exanthem wurde von uns in keinem einzigen Falle beobachtet.

Tabelle 3. *Charakter des Exanthems bei dem nach Recurrens auftretenden Fleckfieber.*

Gruppe	Anzahl der Fälle	Charakter des Exanthems	Weil-Felix sche Reaktion	
			+	nicht angestellt
I	8	Exanthemfrei	8	0
II	12	Blasse oder schnell verschwindende Roseola (1—2 Tage)	10	2
III	17	Roseola ohne petechiale Verwandung	10	7
IV	28	Roseolär-petechiales Exanthem	5	23

Das Nervensystem war in unseren Fällen von nachfolgendem Fleckfieber nur selten in Mitleidenschaft gezogen. In den Krankengeschichten werden fast gar keine Hinweise auf schwere allgemeine Intoxikation, wie Bewußtlosigkeit, meningitische Erscheinungen usw. angetroffen. Nur in 4 Fällen ist Delirium, in 2 Fällen Erregung und in 2 Fällen Trübung des Bewußtseins verzeichnet. In allen übrigen Fällen findet man stets gutes Selbstbefinden und guten Allgemeinzustand vermerkt. Diese geringe Beteiligung des Nervensystems am Krankheitsbilde (1% gegenüber 40—75% in den meisten Mitteilungen über den gewöhnlichen Flecktyphus) legt ein beredtes Zeugnis ab von dem leichten Verlauf des nachfolgenden Fleckfiebers.

Was die Herztätigkeit anbelangt, so schwankte die Pulsfrequenz in der Mehrzahl der Fälle um 100 Schläge in der Minute herum. Bloß in 4 Fällen wurde ein Puls von 120 verzeichnet. Fast in allen Fällen ist gute Füllung und Spannung des Pulses vermerkt. Kein einziger Fall von Kollaps oder von schwerer Beeinträchtigung der Herztätigkeit konnte festgestellt werden.

Der Ausgang war in allen Fällen günstig, während bei dem gewöhnlichen Flecktyphus die Morbidität in unserem Spital für dieselbe Zeit 6% betrug.

Bei der Diagnostik unserer Fälle bedienten wir uns ausgiebig der Weil-Felixschen Reaktion. In exanthemfreien Fällen wurde die Diagnose *ausschließlich* auf Grund des positiven Ausfalls der Weil-Felixschen Reaktion gestellt. Auch in den Fällen mit dürftigem, blassem, wenig ausgeprägtem Exanthem wurde die Diagnose ebenfalls fast immer durch die Weil-Felixsche Reaktion bestätigt (s. Tab. 3).

Außer unseren 8 exanthemfreien Fällen mit positiver Weil-Felixscher Reaktion verfügen wir über weitere 10 Fälle, bei welchen nach einem oder mehreren Recurrensanfällen erneute dauernde Temperaturerhöhungen ohne Exanthem beobachtet wurden. Die durchschnittliche Dauer dieser Temperatursteigerungen betrug 9 Tage (mindestens 6 Tage), wobei die wiederholt vorgenommenen Untersuchungen des Blutes auf Spirochäten negatives Ergebnis zeitigten. Auf Grund des klinischen Bildes, der charakteristischen Temperaturkurve, des Fehlens von Spirochäten im Blute können diese Fälle mit großer, an Gewißheit grenzender Wahrscheinlichkeit als exanthemfreie Fleckfiebererkrankungen angesehen werden. Da aber bei ihnen die Weil-Felixsche Reaktion nicht angestellt worden war, so nahmen wir sie nicht unter die von uns studierten exanthemfreien Fleckfieberfälle auf. Die durchschnittliche Dauer des im Anschluß an einen abgelaufenen Recurrens einhergehenden Fleckfiebers würde bei Mitberücksichtigung dieser 10 Fälle von 11,7 auf 11,3 sinken.

Der nach Recurrens auftretende Flecktyphus erinnert mit seinem leichten Verlauf an den Typhus exanthematicus der Kinder. Dieser hat, nach *Pazewitsch*, im Durchschnitt eine Dauer von 11,7 Tagen (eine zufällige, aber auffallende Übereinstimmung mit der durchschnittlichen Dauer des nachfolgend angeschlossenen Fleckfiebers in unseren Fällen), wobei auch hier häufig remittierender und intermittierender Charakter der Temperaturkurve beobachtet wird. Nach *Chalutina* betrug die Sterblichkeit der Kinder an Flecktyphus 0,6%. Eine Anzahl von Autoren teilt mit, daß das Fleckfieber bei Kindern häufig mit nur schwach ausgeprägtem Exanthem oder gänzlich ohne Exanthem verläuft. Fast alle Autoren heben das Ausbleiben schwerer Affektionen des Nervensystems hervor. Die Ähnlichkeit des Verlaufs des nachfolgend angeschlossenen Fleckfiebers Erwachsener mit dem Verlauf des gewöhnlichen Fleckfiebers bei Kindern ist somit *außerordentlich groß*. Die vorangegangene Rückfallfieberinfektion *verjüngt gleichsam den Organismus in bezug auf seine Reaktion auf das Fleckfiebervirus*.

Ist somit der Einfluß der vorangegangenen Recurrensinfektion auf die nachfolgende Fleckfieberinfektion unbestreitbar, so erhebt sich

die Frage, ob das im Stadium der Pyrrhexie oder Apyrrhexie des Recurrens auftretende Fleckfieber nicht ebenfalls den Verlauf der erstgenannten Krankheit zu beeinflussen vermag?

Unter unseren 16 Fällen, die der ersten Variation des gleichzeitigen Verlaufs von Fleck- und Rückfalltyphus angehören (Zusammenfallen des Recurrensanfalles mit der Initialperiode des Fleckfiebers), konnten wir nur in 1 Falle ein sicheres Rezidiv des Recurrens, das während der Lyse des Fleckfiebers (s. Kurve 1) aufgetreten war, beobachten. In 2 anderen Fällen wurden während des verzögerten Endstadiums des Fleckfiebers uncharakteristische Temperatursteigerungen beobachtet. Das Blut wurde dabei auf Spirochäten nicht untersucht. In 2 weiteren Fällen schließlich wurden nach dem *Abklingen* des Fleckfiebers kurzdauernde Temperaturerhöhungen beobachtet, die nicht über 24 Stunden anhielten; auch hier wurde das Blut auf Spirochäten nicht untersucht. Ob es zufällige Temperatursteigerungen oder abortive Recurrensanfälle waren, läßt sich nicht entscheiden.

Was nun die Fälle der dritten Variation anbelangt, d. h. des Anschlusses von Recurrens an ein in der Lyse begriffenes Fleckfieber, so sind die Rückfälle bei ihnen, wie bereits erwähnt, ebenso häufig wie sonst.

Beachtenswert ist die Tatsache, daß wir unter unseren 65 Fällen von nach Recurrens aufgetretenem Fleckfieber keinen einzigen Fall mit einem bakterioskopisch gesicherten Rezidiv des Recurrens während der Fleckfieberrekonvaleszenz beobachtet haben. In 3 Fällen haben wir allerdings kurzdauernde Temperaturerhöhungen nach dem Ablauf des Fleckfiebers beobachtet, die an abortive Recurrensanfälle erinnerten. In 1 dieser Fälle fiel die Blutuntersuchung auf Spirochäten negativ aus; den 2 übrigen Fällen, bei welchen die Temperatursteigerung weniger als 24 Stunden anhielt, wurde keine Untersuchung des Blutes auf Spirillen vorgenommen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die erwähnten Temperaturerhöhungen abortive Rezidive des dem Fleckfieber vorangegangenen Recurrens gewesen sein mögen. In allen restlichen 62 Fällen wurde die Rekonvaleszenzperiode nach dem Fleckfieber durch keinerlei Temperatursteigerungen unterbrochen, obwohl in 19 von diesen Fällen dem Fleckfieber nur ein einziger Recurrensanfall vorangegangen war. Für die Hälfte dieser 19 Fälle sollte man 2 Recurrensrezidive erwarten (auf Grund des Materials unseres Spitals verläuft das Rückfallfieber in 50% der Fälle in 3 Anfällen), während bei uns in keinem einzigen Falle ein Rückfall beobachtet wurde. Was die Möglichkeit „latenter" Recurrensrezidive im Verlauf des Fleckfiebers anbetrifft, wie solche von *Elistratow* beschrieben worden sind, so könnte sie nur auf Grund der Ergebnisse systematischer täglicher Untersuchungen des Blutes auf Spirillen ausgeschlossen werden. Nur in 2 Fällen wurden von uns solche

systematische tägliche Untersuchungen angestellt, die jedoch negativ ausfielen. Berücksichtigt man aber den für die Krisis des Recurrens im Verlaufe des Fleckfiebers äußerst typischen „Sturz" der Temperaturkurve, der mit profusem Schweißausbruch einhergeht, zieht man ferner in Rechnung das Fehlen dieser Erscheinungen in allen unseren Fällen von nachfolgendem Fleckfieber, so wird man berechtigt sein, „latente" Rezidive in unseren Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Unsere Beobachtungen deuten somit darauf hin, daß, wenn nicht in allen, so doch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das während eines Paroxyms oder der Apyrrhexie des Recurrens auftretende Fleckfieber die vorangegangene Recurrensinfektion vermöge eines uns noch unbekannten Mechanismus coupiert.

Wie gestaltet sich endlich der Verlauf des Rückfallfiebers im Anschluß an ein abgelaufenes Fleckfieber?

Wir beobachteten insgesamt 35 solche Fälle (vgl. Kurve 8), bei welchen die durchschnittliche Dauer des 1. Anfalles 4 Tage, des 2. (in 80% aller Fälle eingetretenen) Anfalles 2,9 Tage betrug. Für den gewöhnlichen Recurrens belaufen sich die entsprechenden Werte, ermittelt an den über 2000 Fälle umfassenden Material unseres Spitals, für den 1. Anfall 5,8, für den 2. 4 Tage. Daraus geht hervor, daß der vorangegangene Flecktyphus die Dauer der Anfälle des nach dessen Ablauf aufgetretenen Recurrens wesentlich verkürzt. Im Gegensatz zu den Angaben mancher anderen Autoren wurde ein schwererer Verlauf des nachfolgend angeschlossenen Recurrens niemals von uns beobachtet. Unter unseren 35 Fällen gab es nur einen Exitus letalis unter Erscheinungen von biliärem Typhoid (*N. Parabacilosis*). In allen übrigen Fällen verlief das Rückfallfieber leicht und ohne besondere Komplikationen.

Die in der Literatur vorhandenen Angaben über die Wechselwirkung zwischen Infektionskrankheiten bei ihrem kombinierten Verlauf sind äußerst dürftig, unbestimmt und fast ausschließlich auf Eindrücken, aber nicht auf eingehender klinischer Analyse begründet. *Filatow* berichtet über den günstigen Einfluß einiger Fieberkrankheiten auf den Verlauf des Keuchhustens. *Iwanow* berichtet über den kombinierten Verlauf von Fleckfieber und Cholera. Von den 5 Kranken, die gleichzeitig mit beiden Infektionen behaftet waren, starben 4. Von 10 Patienten, die an Cholera nach abgelaufenem Fleckfieber erkrankt waren, starben nur 3. *Lebedewa* macht auf den verhältnismäßig leichten Verlauf des Fleckfiebers nach überstandenen Pocken aufmerksam. *Mestscherski* beschreibt 3 Fälle von Syphilis, bei welchen die dauernde positive Wassermannsche Reaktion nach überstandenem Typhus (in 1 Falle Bauchtyphus, in 2 Fällen Flecktyphus) in eine dauernde negative Reaktion ohne spezifische Behandlung verwandelt worden ist. Schließlich wollen wir noch Erwähnung tun des äußerst günstigen

Einflusses der künstlich erzeugten Malaria- und Recurrensinfektion auf den Verlauf der progressiven Paralyse.

Unser Versuch einer eingehenden Analyse des umfangreichen Materials unseres Spitals in bezug auf das Problem der Wechselwirkung kombinierter Infektionen ergibt ein völlig eindeutiges Resultat, insbesondere in bezug auf das nach Recurrens auftretende Fleckfieber, das, wie wir gesehen haben, *einen auffallend leichten Verlauf nimmt.* Dieser ausgesprochene Einfluß einer vorangegangenen Infektion auf die nachfolgende hat nicht allein eine epidemiologische Bedeutung, sondern auch ein großes allgemein biologisches Interesse.

Versuchen wir, eine Erklärung für die komplizierte Erscheinung der Wechselwirkung zwischen 2 Infektionen zu finden, so müssen wir zwei Möglichkeiten zulassen: die vorangegangene Infektion, mit der Inkubationsperiode der nachfolgenden zusammenfallend, vermag eine unmittelbare Wirkung auf den Erreger der 2. Krankheit auszuüben. Der äußerst günstige Einfluß der Malaria und des Recurrens auf den Verlauf der progressiven Paralyse wird von manchen Autoren auf die unmittelbare Wirkung der hohen Temperatur auf die Spirochaeta pallida zurückgeführt. Eine experimentelle Bestätigung fand diese Auffassung in den Beobachtungen von *Weichbrodt* und *Jahnel* an der experimentellen Kaninchensyphilis. Die genannten Autoren brachten Kaninchen mit einem Primäraffekt am Scrotum während mehrerer Tage für eine halbe Stunde täglich in den Brutschrank bei 42°. Dabei stieg die Temperatur der Kaninchen auf 42—44°, zuweilen auch auf 45°. Bereits nach Verlauf von 2 Tagen wurden die Spirochäten unter dem Einfluß der Wärme unbeweglich, um später vollständig zu verschwinden. Das syphilitische Geschwür bildete sich während der nächsten Wochen zurück und heilte aus. Bei Tieren führt somit die Erhöhung der Temperatur auf 42—44° völlige Ausheilung der Syphilis herbei. Der Gedanke ist nicht von der Hand zu weisen, daß der uns noch unbekannte Erreger des Flecktyphus sowohl wie die Recurrensspirochäte im Inkubationsstadium besonders empfindlich sind gegen hohe Temperaturen.

Abgesehen von der evtl. unmittelbaren Wirkung der vorangegangenen Infektion auf den Erreger der nachfolgenden, muß noch eine zweite Möglichkeit in Betracht gezogen werden, die wir für wahrscheinlicher halten. Wir meinen die Änderung der Reaktionsfähigkeit des Makroorganismus auf die nachfolgende Infektion infolge der Umstimmung seines physikalisch-chemischen Gleichgewichtes durch die vorangegangene Infektion. Es läßt sich gegenwärtig noch nicht für oder wider eine dieser Annahmen entscheiden. Denn wir sind noch äußerst wenig vertraut mit den physikalisch-chemischen Prozessen, die den Immunitätserscheinungen überhaupt und dem natürlichen Kreislauf der Infektion insbesondere zugrunde liegen.

Kurve 1.

Kurve 2.

Kurve 3.

Kurve 4.

Kurve 5.

Kurve 6.

Kurve 7.

Kurve 8.

Literatur.

[1]) *Botkin, S. P.*, Klinische Vorlesungen (russisch). — [2]) *Botkin*, Wratsch. **1**. 1880 (russisch). — [3]) *Borodulin*, St. Petersburger med. Wochenschr. **3**. 1878. — [4]) *Spitz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **26**. — [5]) *Seeliger*, Berlin. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 51—52. — [6]) *Elistratow*, Bericht und Referate des IV. allrussischen Bakteriologen- und Epidemiologenkongresses (russisch). — [7]) *Kalf-Kalif*, Vračebnoe delo 1920, S. 12—20 (russisch). — [8]) *Chartschenko*, Kliničeskaja medicina 1923, S. 1—2 (russisch). — [9]) *Iwanow*, Vračebnoe delo 1920, S. 12—20 (russisch). — [10]) *Chaljutina*, Bericht und Referate der Konferenz zur Bekämpfung des Fleckfiebers. Leningrad 1920 (russisch). — [11]) *Lebedjewa*, Moskovskij medicinskij zurnal **3**. 1924 (russisch). — [12]) *Filatow*, Lehrbuch der Krankheiten des Kindesalters (russisch). — [13]) *Kusnetzoff*, Bericht und Referate der Konferenz zur Bekämpfung des Fleckfiebers. Leningrad 1920. — [14]) *Weichbrodt* und *Jahnel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 18. — [15]) *Zondek, S. G.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1919.

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Innsbruck. — Vorstand: Prof. Dr. med. et phil. *Anton Steyrer*.)

Klinische Beiträge zur Pathologie des Serumproteins.

I. Mitteilung: Serumeiweißkonzentration und Plasmamenge im Fieber.

Von

W. Berger und O. Galehr.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. Juli 1926.*)

Direkte Bestimmungen der Plasmamenge im Fieber sind berufen zwei viel diskutierte Fragen der Fieberlehre, von denen die eine den intermediären Wasserhaushalt, die andere den intermediären Eiweißhaushalt betrifft und die bisher nur mit indirekten Methoden untersucht werden konnten, auf direktem Wege zu lösen. Wir meinen damit die Hypothese einer *febrilen Hydrämie* und die Frage nach dem Zustandekommen der *febrilen Hypoproteinämie* (Hypoproteinoplasmie). Beide Fragen sind miteinander eng verknüpft, denn in der Hypoproteinämie wurde ein Beweis für die Existenz einer febrilen Hydrämie gesehen, während doch erst die Feststellung, ob die Wassermenge im Plasma vermehrt ist oder nicht, Aufklärung über das Wesen des im Fieber regelmäßig beobachteten Absinkens des Eiweißspiegels zu geben vermag.

Die Hypothese einer *febrilen Hydrämie* basiert zum größten Teil auf der von *Leyden* begründeten Lehre einer *Wasserretention im Fieber*, ohne allerdings damit unlösbar verbunden zu sein.

Leyden hat 1869 als Ergebnis täglicher Wägungen bei 19 Personen, die an verschiedenen akuten Infektionskrankheiten (Pneumonie, Typhus, Fleckfieber u. a.) litten, mitgeteilt, daß das Körpergewicht im ganzen zwar ein wechselndes Verhalten zeigte, daß ein absoluter Gewichtsverlust zwar nur selten fehlte, daß aber in der Mehrzahl der Fälle in der Krise und in den darauf folgenden Tagen die Gewichtsverluste stärker waren als während des Fiebers. Er zog daraus den Schluß, daß während des Fiebers Wasser retiniert werde. Die Lehre von einer Wasserretention als regelmäßige Begleiterscheinung fieberhafter Infekte ist weiterhin von *Reinert*, *Glax*, *Riva Rocci* und *Cavallero*, *v. Terray*, *Moraczewsky*, *Garnier* und *Sabaréanu*, *Oppenheimer* und *Reiss*, *Sandelowsky*, *Hösslin* und in letzter Zeit von *Veil* vertreten worden, begegnete aber auch namentlich in ihrer verallgemeinernden Form vielfacher Skepsis, Einschränkung oder Ablehnung (*Senator*, *Lieber-*

meister, Sahli, Garrat, Schwenkenbecher). In besonders klarer und kritischer Weise ist dieses Problem von *Morawitz* erörtert worden, der hervorhob, daß die Leydensche Lehre einer febrilen Wasserretention in der Hauptsache auf 3 verschiedenen Wegen, nämlich durch vollständige Wasserbilanzen, durch Gewichtskurven und durch Bestimmung des Wassergehaltes der Gewebe geprüft werden kann und geprüft worden ist. Die am Menschen ausgeführten *Wasserbilanzen* (*Riva Rocci* und *Cavallero, v. Terray, Moraczewski*) sind nicht beweisend, weil sie die Vorperiode und die extrarenale Wasserabgabe vernachlässigen. Eine vollständige Wasserbilanz, die *Staehelin* bei einem hochfiebernden, an Surra erkrankten Hunde ausführte, deutete eher auf eine Wasserverarmung. Auch *Schwenkenbecher* und *Inakagi* fanden bei der Mehrzahl der untersuchten Typhösen einen Wasserverlust. Wasserzulagen (ohne Salzzulagen) werden vom Fiebernden nicht retiniert (*Sahli, Valentini, Schwenkenbecher*). Die epikritische Polyurie, die stets als Hauptbeweis für eine febrile Wasserretention herangezogen wurde, beweist übrigens keine absolute Wasserretention, sondern kann auch die Folge einer relativen Retention sein. Zudem findet sie sich durchaus nicht bei allen Fieberkranken. Die *Körpergewichtskurven* (*Leyden, Garnier* u. *Sabaréanu, Oppenheimer* und *Reiss, Sandelowsky, Hösslin*) ermangeln größtenteils der Ausgangsgewichte und die Gewichtsschwankungen sind auch schon bei den genannten Untersuchern nicht einheitlich, eindeutig und groß genug, um eine absolute Wasserretention als wesentliches Symptom des Fiebers zu beweisen. Bei der Mehrzahl der Infektionskranken, so auch bei den in vorliegender Arbeit untersuchten Fieberfällen sind Gewichtsabnahmen oder höchstens ein Gleichbleiben des Gewichtes in den ersten Fiebertagen häufiger als Gewichtszunahmen (*Morawitz*). Die Versuche über den *Wassergehalt einzelner Organe* (*Moraczewski, Hutchinson, Garrat, Schwenckenbecher* und *Inagaki*) ergaben durchaus nicht regelmäßige, stets nur geringe und vor allem nur *relative*, d. h. *durch Verarmung an Trockensubstanz* bedingte Vermehrungen des Wassergehaltes der Organe, die nach *Schwenkenbecher* nicht der Infektion, sondern der durch sie bewirkten Inanition zugeschrieben werden müssen. Schließlich sollten als 4. Beweismittel *Kochsalzbilanzen* eine Wasserretention wahrscheinlich machen, die *Oppenheimer* und *Reiss* beim Scharlach und *Sandelowsky* bei Pneumonie, *Hösslin* bei experimentellem Fieber (Heuinfuseinspritzungen und Naganainfektion beim Hund) in der Fieberperiode positiv gefunden haben, wobei jedoch *Reiss* an anderer Stelle bei Untersuchungen an Diabetikern die Beweiskraft von Kochsalzbilanzen durch die notwendige Erwägung einschränkt, es könne das Chlor an Stelle anderer ausgeschiedener fester Stoffe getreten und so ohne absolute Wasserretention im Körper verblieben sein. Außerdem hat *Schwenkenbecher* bei Typhösen eine positive NaCl-Bilanz in der Regel vermißt. Im Malariaanfall wird sogar mehr NaCl ausgeschieden als im fieberfreien Intervall. Die von *Oppenheimer* und *Reiss* sowie *Sandelowsky* und von *Veil* als 5. Beweismittel herangezogene *Verminderung der Eiweißkonzentration* im Serum ist in diesem Zusammenhange als Beweismittel abzulehnen, weil sie voraussetzt, was erst bewiesen werden müßte, daß nämlich die Eiweißkonzentration durch Verdünnung und nicht durch Verarmung an humoralem, im Blut zirkulierenden Eiweiß zustande kommt.

Soweit also die genannten indirekten Methoden Aufschluß geben, scheint es *Morawitz* mit *Garrat* und *Schwenkenbecher* zweifelhaft, ob, abgesehen von komplizierenden kardiorenalen Ursachen und abgesehen von den ersten Krankheitstagen eine wahre, *absolute* und *längerdauernde* Wasserretention während des Fiebers häufig oder gar regelmäßig vorkommt.

Ist nun schon die febrile Wasserretention im Gesamtorganismus umstritten, so ist für die vorliegende Frage einer Hydrämie im Fieber noch besonders zu bedenken, daß durch Gewichtskurven, Wasser-

bilanzen und Kochsalzbilanzen auch im positiven Falle nur eine Wasserretention im Organismus als ganzem erwiesen ist, *ohne daß über den Ort der Retention* (*Gewebswasser oder Plasmawasser*) *und damit über die Frage, ob eine Plasmavermehrung und Verdünnung vorliegt, etwas Beweisendes ausgesagt wird.*

Die Frage der febrilen Hydrämie muß also auf jeden Fall dadurch auf einen sicheren Boden gestellt werden, daß zu den genannten Methoden indirekter Beweisführung direkte Bestimmungen der zirkulierenden Plasma- und Wassermenge hinzugefügt werden, denen unter bestimmten, bei Besprechung der Methodik noch zu erörternden Voraussetzungen eine unmittelbare Beweiskraft zukommt.

Durch Bestimmungen der Plasmamenge erhalten wir zugleich eine Antwort auf die zweite der vorangestellten Fragen, nämlich auf die Frage des *Zustandekommens der febrilen Hypoproteinämie* (*Hypoproteino plasmie*).

Die Senkung des Serumeiweißspiegels im Fieber (febrile Hypoproteinämie) ist eine unbestrittene Tatsache, die seit ihrer ersten Beschreibung durch *Becquerel* und *Rodier* im Jahre 1844 durch zahllose Untersucher bestätigt (*Halliburton*, *Pick* und *Limbeck*, *Stejskal* u. v. a.) und die besonders mit den später eingebürgerten Mikromethoden kurvenmäßig verfolgt und bei keiner der untersuchten akuten Infektionskrankheiten gänzlich vermißt worden ist (*Strauss*, *Chajes*. *Sandelowsky*, *Reiss*, *Achard*, *Touraine* und *St. Girons*, *Rowe*, *Hurwitz* und *Meyer*, eigene Untersuchungen u. v. a.).

So sicher die Tatsache der Konzentrationsverminderung des Serumeiweißes im Fieber ist, ebenso unsicher ist die Kenntnis über ihr Zustandekommen. *Reiss* besprach 3 Möglichkeiten ihrer Entstehung, nämlich *1. Wasserretention im Gesamtorganismus und dabei auch in der Blutbahn, 2. Flüssigkeitsverschiebung von den Geweben in die Blutbahn, 3. Eiweißkonsumption.*

Reiss hielt die erste Erklärung für ausreichend und einzig denkbar, weil wie erwähnt in den ihm bekannten Fällen gleichzeitig mit der Senkung des Eiweißspiegels das Körpergewicht anstieg und die Kochsalzbilanz negativ wurde (*Oppenheimer* und *Reiss*, *Sandelowsky*). Er gab jedoch selbst zu, daß der Parallelismus zwischen niederem Eiweißspiegel, Gewichtsanstieg und positiver Kochsalzbilanz kein durchgängiger war. Trotzdem wollte er einer Beteiligung des transportablen Serumeiweißes am allgemeinen Eiweißzerfall bei den rasch ablaufenden kurzdauernden Infekten nicht die Hauptrolle zuschreiben mit Ausnahme jener Fälle, in denen das Körpergewicht während des Fiebers erheblich sinkt und keine Salzretention nachgewiesen ist. An anderer Stelle rät er aber doch nach dem Verhalten des Körpergewichtes zu entscheiden, ob eine Wasserretention oder eine Eiweißkonsumption die wesentlichere Rolle spielen.

Nach den von *Böhme*, *Reiss* und vor ihnen schon von *C. Ludwig* und *Klickowicz* u. a. vertretenen Anschauungen galt es durch eine Reihe von Jahren manchen Autoren als ausgemacht, daß die zirkulierende Serumeiweißmenge bei kurzfristigen Versuchen praktisch nicht variiere, und daß die Konzentrationsschwankungen des Serumeiweißes geradezu als Indicator für Hypohydrämien und Hyperhydrämien angesehen werden könnten.

Gegenüber diesen Anschauungen, die der absoluten Menge des Serumeiweißes eine gewisse Unveränderlichkeit und somit unter den übrigen Blutbestandteilen

eine Sonderstellung einräumten, ist aber doch auch seit Jahren von verschiedenen Seiten Stellung genommen worden, denn es sprach eine Reihe von Beobachtungen dafür, daß Schwankungen des Eiweißspiegels im Blutserum auf 2 Wegen zustande kommen können, nämlich durch abnorme *Wasserbewegung* und durch abnorme *Eiweißbewegung*.

Für die Existenz von Schwankungen des Eiweißspiegels durch Eiweißbewegung, also durch *Änderung der in der Blutbahn vorhandenen Serumeiweißmenge*, wurden bei zahlreichen pathologischen Prozessen indirekte Anhaltspunkte gewonnen, nämlich:

1. Die häufige *Inkongruenz* der Konzentrationsschwankungen des *Serumeiweißes*, mit den gleichzeitig erfolgenden Konzentrationsschwankungen der *anderen Blutbestandteile*, läßt in diesen Fällen rein hydrämische, d. h. ausschließlich durch Vermehrung oder Verminderung des in der Blutbahn umlaufenden Wassers verursachte Schwankungen des Eiweißspiegels ablehnen, denn bei rein hydrämischen Schwankungen ist zu erwarten, daß die Konzentrationen aller Blutbestandteile nach Zeit, Richtung und Größe einander ungefähr entsprechend sich auf oder ab bewegen. Wir sagen dabei absichtlich ungefähr, denn ganz rein wird der hier geforderte Typus gleichzeitiger, gleichgerichteter und relativ gleichgroßer Schwankungen auch bei Blutverdünnung oder Bluteindickung kaum je beobachtet werden können, da die ein- oder ausströmende Flüssigkeit nicht reines Wasser ist und da jede Änderung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben den Anstoß zu mancherlei sekundären Reaktionen des Organismus gehen dürfte, die mehr oder minder rasch zu anschließenden Konzentrationsänderungen einzelner Blutbestandteile führen können.

Nach Infusionen isotonischer aber eiweißfreier Lösungen, sowie nach Beeinflussung des Flüssigkeitsstromes durch Diuretica oder Schweißverlust, wurde übereinstimmend ein Auseinandergehen der Gesamteiweißkurven (Kurven der Serumrefraktion oder des Serumstickstoffes), der Kurven der Erythrocyten bzw. der Hämoglobinkonzentration und des Kochsalzes beobachtet (*R. Magnus*, *Gross* u. *Kestner*, *Veil*, *Oehme*, *Nonnenbruch*, *Bogendörfer* u. a.) und daraus auf eine Unabhängigkeit der Eiweißbewegung und der Wasserbewegung geschlossen. Das Auseinandergehen der Serumeiweiß- und Erythrocytenkurven bei der Grippe (*Alder*) und bei den Veränderungen nach Eiweiß- und Toxininjektionen (*Berger*, *Reymann*) führten auf anderen Gebieten zu analogen Schlüssen.

2. Die *lange Dauer* mancher Erhöhungen und Erniedrigungen des Eiweißspiegels (z. B. bei Infektionskrankheiten oder Immunisierungen) macht echte Vermehrung oder Verminderung des Serumeiweißes wahrscheinlich (*Berger*).

3. Die *qualitativen Veränderungen des Serumeiweißes*, welche viele Schwankungen des Eiweißspiegels begleiten, sind durch einfache Wasserverschiebungen nicht zu erklären und bilden einen weiteren Hinweis auf Veränderungen des Proteinbestandes im Blutplasma (*Alder*, *Berger*, *Howe*).

4. Die Erscheinungen beim *Wiederersatz* großer Plasmaverluste (*Morawitz, Kerr, Hurwitz* und *Whipple*).

Die ganze bisher genannte Beweisführung ist jedoch wie gesagt eine *indirekte* und *nicht absolut zwingende.* Findet man beispielsweise neben einer Erhöhung des Eiweißspiegels eine Verminderung der Erythrocytenkonzentration, so könnte trotz der Verminderung der Erytrocytenzahl eine Bluteindickung und eine durch Eindickung bedingte Erhöhung der Serumeiweißkonzentration vorliegen, denn die Verminderung der Erythrocytenkonzentration könnte durch eine, die Bluteindickung überkompensierende Schädigung der zirkulierenden Erythrocyten oder ihrer Bildungsstätten herbeigeführt worden sein. Die Kontrolle der Serumeiweißkonzentration durch Erythrocytenzählung und Hämoglobinbestimmung steht auch wegen der Erythrocytenreserven des Organismus (*Schneider* und *Havens*, *Barcroft* u. a.) in vielen Fällen auf schwanken Füßen. Für jene, welche die chemischen und genetischen Unterschiede der Albumine und Globuline des Blutserums nicht anerkennen, aber auch für jene, welche zuerst weitere Beweise für die Identifizierung der bei den üblichen Fällungsgrenzen unter pathologischen Bedingungen ausgesalzenen Fraktionen mit den aus Normalserum ausgesalzenen Fraktionen verlangen, ist das Beweismittel der qualitativen Veränderungen ebenfalls nicht überzeugend.

Wenn auch die erwähnten Beweismittel echte absolute Vermehrungen bzw. Verminderungen des zirkulierenden Serumeiweißes sehr wahrscheinlich gemacht haben, so war es doch notwendig, wie das auch der eine von uns bei Besprechung der Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen betont hat, in der ganzen Beweisführung für die Existenz selbständiger Konzentrationsschwankungen des Serumeiweißes durch *direkte Bestimmung* des *Produktes aus Plasmamenge* und *Serumeiweißkonzentration* den Schlußstein zu setzen, was durch die colorimetrische Methode der Plasmamengenbestimmung ermöglicht wird.

Die Ermittlung dieses Produktes ist schon von einem Teil der oben genannten Autoren auf Grund einer *Berechnung* der Plasmamenge (ohne direkte Bestimmung) in Angriff genommen worden. *R. Magnus* hat sich die Aufgabe gestellt bei Hunden, die große Infusionen (6,5% bis 24% des Körpergewichtes) hypo- und isotonischer Kochsalzlösungen erhalten hatten, nicht nur über die *prozentigen* Veränderungen der Bestandteile des Blutes, sondern auch über die *absoluten* Werte ins Klare zu kommen. Am Schluß der etwa einstündigen Infusion, sowie zwei Stunden später berechnete er Abnahmen des „zirkulierenden Serumeiweißes" um 4% bis 28% des Ausgangswertes. Analoge Plus- und Minusschwankungen des zirkulierenden Plasmaeiweißes hat mit dem gleichen Berechnungsverfahren *Nonnenbruch* bei Infusionen, bei Purinkörperwirkung sowie bei Änderungen der Salz- und Wasserzufuhr nachgewiesen. Die Zahlen für das zirkulierende Plasmaeiweiß (Serumeiweiß) basieren der damaligen Entwicklung der Methodik entsprechend auf einer Reihe von vereinfachenden Voraussetzungen hinsichtlich der gesamten Plasmamenge, hinsichtlich des Verhältnisses von Plasmavolum zu Zellvolum und hinsichtlich der zirkulierenden Erythrocytenmenge. So wurde für die Gesamtblutmenge am Beginn des Versuches ein Mittelwert (7% des Körpergewichtes) eingesetzt und ihre Schwankungen im Verlaufe des Versuches sind nach den Schwankungen des Hämoglobingehaltes (bzw. der Erythrocytenkonzentration) berechnet, was uns, wie gesagt, wegen der Möglichkeit des Erythrocytenunterganges sowie wegen der möglichen Erythrocytenverschiebung aus der

Zirkulation und in die Zirkulation nach den heutigen Kenntnissen nicht für alle Fälle einwandfrei erscheint. Für das Verhältnis Plasmavolum zu Zellvolum wurde ebenfalls ein Mittelwert (36%) angenommen und die Schwankungen des Erythrocytenvolums wurden aus dem Gefrierpunkt des Serums nach den Formeln von *Hamburger* berechnet. Es dürfte somit nicht überflüssig sein, die für die Pathologie und Physiologie des Serumproteins fundamentalen Überlegungen und Untersuchungen von *R. Magnus, Nonnenbruch* u. a. weiterzuführen, indem an Stelle der schätzungsweisen *Berechnung* der Plasmamenge die *direkte Bestimmung* gesetzt wird.

Schon die ersten klinischen Erfahrungen, die mit der colorimetrischen Methode gewonnen wurden, und abgesehen von vorübergehenden, kurzdauernden Änderungen der Flüssigkeitsbewegung auch bei Krankheiten eine überraschend große Konstanz für das Verhältnis des Plasmawassers zum übrigen Körperwasser ergaben (*Bock*), machten es im Verein mit den von anderen Untersuchern bei den gleichen Erkrankungen gefundenen Schwankungen des Eiweißspiegels wahrscheinlich, daß pathologischen Konzentrationsschwankungen z. T. echte Vermehrungen oder Verminderungen zugrunde liegen. Während wir mit unseren Untersuchungen noch beschäftigt waren, ist inzwischen eine Mitteilung von *Brieger* erschienen, worin nachgewiesen wird, daß die bei manchen vorgeschrittenen Tuberkulosen zu beobachtende Hyperproteinämie von 8,5%—9,4 g-% Serumeiweiß nicht mit einer Verminderung, also mit Eindickung des Plasmas, sondern sogar mit einer Vermehrung desselben einhergehen könne und somit eine echte Eiweißvermehrung im Blutplasma darstelle, wie das *Berger* für die Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen durch die eingangs genannten indirekten Beweise wahrscheinlich gemacht hat.

Die Untersuchungen von *Brieger* wurden mit der Kongorotmethode nach *Griesbach* unter Verwendung eines Kaliumchromatmethylorange-Gemisches als Farbstandard ausgeführt. Echte Verminderungen des zirkulierenden Serumeiweiß sind mit Hilfe der Farbstoffmethode bei Nephritiden nachgewiesen worden (*Seyderhelm* u. *Lampe, Lindek, Lundsgaard, van Slype, Stillmann*).

Wir versuchten zuerst an Kaninchen den direkten Beweis für echte Vermehrung des zirkulierenden Eiweißes bei der Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen zu erbringen, da hier der eine von uns bereits die indirekten Beweise beigebracht und deren Ergänzung durch direkte Bestimmung der Plasmamenge gefordert hatte. Wegen der Kleinheit der Versuchstiere ergaben sich durch das relativ große Bluterfordernis für wiederholte Plasmamengenbestimmungen gewisse Schwierigkeiten.

In der Folge sind wir daher zu Plasmabestimmungen am Menschen übergegangen und haben uns die Aufgabe gestellt, auf dem genannten direkten Wege nachzuweisen, daß die von allen Konzentrationsänderungen des Serumeiweißes am regelmäßigsten, man kann beinahe sagen, mit absoluter Sicherheit reproduzierbare starke und lang dauernde *Verminderung* der *Serumeiweißkonzentration in der Fieberperiode* von *akuten Infektionskrankheiten* einer nicht nur prozentuellen, sondern *absoluten Eiweißverarmung* des *Blutserums* bzw. *Blutplasmas* entspricht.

Zu unseren Untersuchungen wählten wir Krankheitsformen, bei denen wir sowohl *vor*, als *während* und *nach* der Fieberperiode, also bei normalen Ausgangswerten des Serumeiweißes, am Tiefpunkt seiner Konzentrationskurve und möglichst auch nach Erreichung des Ausgangswertes Plasmabestimmungen vornehmen konnten. Wir entschieden uns für ein therapeutisches Fieber (Vaccineurinfieber) und für die Impfmalaria, für welche bereits erwiesen war, daß bei den späteren Fieberanfällen und mit besonderer Regelmäßigkeit und Stärke bei den letzten Fieberanfällen eine starke Senkung der Eiweißkonzentration im Blutserum gefunden wird (*Berger* und *Untersteiner*).

Methodik.

Die *Eiweißkonzentration* im Serum wurde refraktometrisch nach *Robertson* in der von *Berger* und *Petschacher* angegebenen Ausführung und mehrfach auch parallel kjeldahlometrisch bestimmt. Die Parallelbestimmungen nach beiden Methoden (Mittelwerte aus Doppelanalysen) stimmten auf ± 0,15 g-% Eiweiß überein und wichen nur in einem Falle ± 0,35 g-% voneinander ab. Die Berücksichtigung der geringen Abweichungen der kjeldahlometrischen und refraktometrischen Eiweißbestimmungen ändert in keinem Fall etwas Wesentliches in der Beurteilung der untersuchten Frage.

Die *Plasmamenge* wurde nach dem Prinzip der colorimetrischen Infusionsmethode von *Keith*, *Rowntree* und *Geraghthy* unter Verwendung von Trypanrot und eines Plasmastandards bestimmt. Als Colorimeter diente das Chromophotometer von *Plesch.*

Um die *physiologischen* Schwankungen der Plasmamenge, mit denen wir zufolge des vielseitigen Flüssigkeitsaustausches zwischen Gewebe und Blutbahn zu rechnen haben und die neuerdings durch die Untersuchungen von *E. Th. Brüche* und *Isayama* beim Kaltblüter nach Ausschaltung der Lymphherzen und durch *Marx* beim Menschen nach Trinkversuchen eindrucksvolle Illustrationen erhalten haben, auf ein Minimum zu reduzieren, wurden die Blutentnahmen morgens, beim nüchternen Patienten vorgenommen. Wir ließen das Blut direkt aus der Venenpunktionsnadel in paraffinierte Röhrchen, die mit einer kleinen Taschenmesserspitze des gerinnungshemmenden Mittels beschickt waren, einfließen, dann wurde noch eine kleine Messerspitze des gerinnungshemmenden Mittels hinzugefügt, mit paraffiniertem Stopfen verschlossen und sachte geschwenkt, bis das gerinnungshemmende Pulver gelöst war. Als solches verwendeten wir den aus der Leber bereiteten gerinnungshemmenden Stoff *Heparin* (nach *Howell*) der Hynson, Westcott & Dunning Cie. in Baltimore. Seit wir so vorgingen, insbesondere seit wir das Blut nicht mehr mit der Spritze entnahmen, haben wir keine Probe mehr durch Gerinnung oder Hämolyse verloren. Das trypanrot gefärbte Plasma wurde stets spektroskopisch auf Hämoglobinfreiheit geprüft.

Von den Angaben der Literatur wichen wir nur in dem Punkt ab, daß wir das Blut nach Stauung entnahmen. Wir mußten uns dazu entschließen, weil wir bei Entnahme aus der ungestauten Vene zu viele Versager gerade bei nicht mehr zu wiederholenden Plasmabestimmungen auf dem Höhepunkt der Krankheit und dadurch den Verlust der ganzen Bestimmungsreihe zu gewärtigen hatten. Wir hielten uns zu diesem Vorgehen berechtigt, weil umfangreiche Kontrollbestimmungen an unbehandelten Fällen bei einigermaßen vorsichtiger Stauung brauchbare Resultate ergaben. Auf Erscheinungen von gesteigerter Gefäßdurchlässigkeit

Rumpel-Leedesches Symptom, Stauungsödem, Steigerung der Serumrefraktion durch kurze Stauung) wurde besonders geachtet.

Unsere Versuchsanordnung erforderte mehrmalige Bestimmungen der Plasmamenge an der gleichen Person. Erfolgen solche in kurzen Abständen, so findet sich vor der nächsten Injektion noch Farbstoff im Plasma. Diese Farbstoffmenge muß durch Vergleich mit einer aufbewahrten Probe von ganz ungefärbtem Ausgangsplasma bestimmt und in der Rechnung in Abzug gebracht werden, nach der von *Smith* sowie *Seyderhelm* und *Lampe* angegebenen Formel. Unter der Annahme, daß das Plasma nach der 2. Farbstoffinjektion gegenüber dem Plasma vor derselben eine Farbstoffkonzentration von 80% und daß das letztere gegenüber dem Plasma vor der 1. Injektion noch eine Farbkonzentration von 50% aufweist, geht die tatsächliche Farbkonzentration X aus der Gleichung hervor.

$$\frac{X + 50}{100 + 50} = \frac{80}{100}.$$

Es muß also das im Beginn der Untersuchungsreihe gewonnene Ausgangsplasma aufbewahrt werden. Darin liegt ein gewisser Übelstand für die Wiederholungen der Plasmamengenbestimmung, denn durch ein Verderben der Ausgangslösungen kann die ganze Bestimmungsreihe zunichte gemacht werden. Bei Vernachlässigung des Farbstoffrestes im Vergleichsplasma der 2. Bestimmung werden aber Plasmaverminderungen vorgetäuscht.

Wir zogen es daher vor, die Zeit zu ermitteln, in welcher der Farbstoff aus dem Plasma verschwindet und in welcher Doppelbestimmungen an der gleichen Person diese falsche Plasmaverminderung nicht mehr geben.

Während wir bei Doppelbestimmungen in 3—8tägigen Intervallen nur 2mal eine Übereinstimmung und 12mal eine verminderte Plasmamenge erhielten, zeigten Doppelbestimmungen in 10tägigen Intervallen diese falsche Plasmaverminderung nicht mehr.

In 24 Doppeluntersuchungen bei 12 *unbehandelten* Personen erhielten wir nach Einarbeitung in die Methodik *Übereinstimmungen* des absoluten Plasmavolums bis auf Abweichungen von $\pm$ 10 ccm und $\pm$ 95 ccm. Auch bei 3 Mehrfachbestimmungen gingen die Abweichungen über diese Größe nicht wesentlich hinaus. Bei einem nach Jahresfrist untersuchten Fall stimmten Anfangs- und Endwert bis auf 140 ccm miteinander überein. Nur bei 3 weiteren Fällen hatten wir Abweichungen der Plasmamenge bis zu $\pm$ 180 und $\pm$ 225 ccm. In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle erzielten wir also eine Übereinstimmung, die als gut zu bezeichnen ist, wenn man bedenkt, daß Variationen der Entnahmezeit zwischen 3 und 6 Min. nach der Einspritzung die Farbkonzentration bereits um $\pm$ 3% variieren können (*Keith*), was bei einer Plasmamenge von 3000 ccm eine Variation von $\pm$ 90 ccm bedingt.

Für die Betrachtung der Schwankungen bei Doppelbestimmungen an verschiedenen Personen ist es auch zweckmäßig, an Stelle des absoluten Plasmavolums die Schwankungen des relativen Plasmavolumens zu berücksichtigen, welches etwaige durch Gewichtsveränderungen zwischen der 1. und 2. Untersuchung bedingte Änderungen des Plasmavolums ausschaltet. Diese betrug in unseren unbehandelten Kontroll-

fällen + 0,1 g-%, + 0,2 g-% bei einem Mittelwert von 4,5 g-% und erreichte nur in den letztgenannten 3 Fällen einen Betrag von + 0,35 g-%[1].

Durch die in der Literatur (*Keith* und Mitarbeiter, *Hooper*, *Smith*, *Belt* u. *Whipple*, *Dawson*, *Evans* u. *Whipple*, *Mc. Quarric u. Davis*, *Seyderhelm* u. *Lampe* u. a.) angeführten Beweise für die Zuverlässigkeit der Farbstoffmethode und die auch in der eigenen Voruntersuchung gefundene Übereinstimmung bei wiederholter Untersuchung an der gleichen Person kann somit die Eignung der colorimetrischen Methode zur Plasmamengenbestimmung soweit als fundiert gelten, daß wir bei den kommenden Untersuchungen Schwankungen dann als *reelle pathologische Schwankungen* ansehen dürfen, wenn 1. die Abweichungen deutlich über die bei der überwiegenden Mehrzahl der unbehandelten Personen beobachteten Schwankungen des absoluten Plasmavolums von ± 100 ccm und des relativen Plasmavolums von ± 0,2 g-% hinausgehen und dies namentlich dann, wenn sie in der *Mehrzahl der Fälle* gefunden werden, wenn sie einheitlich *nach einer Richtung* gehen, ganz besonders dann, wenn *übereinstimmenden Zahlen vor und nach dem Fieber abweichende* Zahlen *während* des Fiebers gegenüberstehen, und wenn 2. die Grundlagen der colorimetrischen Methode (Mischungs- und Ausscheidungsverhältnisse des Farbstoffes usw.) durch den pathologischen Prozeß, in unserem Falle durch das Fieber, nicht wesentlich verschoben werden.

Serumeiweißkonzentration und Plasmamenge bei Impfmalaria.

Es wurden 7 Paralytiker im Verlaufe der Impfmalaria einer Parallelbestimmung von Serumeiweißkonzentration und Plasmamenge unterzogen. Dabei wurde stets ein beträchtliches Sinken des Eiweißspiegels gefunden. Die Plasmamenge zeigte in dem einen Teil der Fälle ein Gleichbleiben oder höchstens ein leichtes Ansteigen und im anderen Teil der Fälle eine leichte Verminderung, die z. T. sogar über die Fehlermöglichkeit der Plasmamengenbestimmung hinausging.

Die Verhältnisse sollen zunächst an einem Beispiel (Abb. 1) erörtert werden. *Die Kurve der Eiweißkonzentration im Serum beschreibt hier in der Fieberperiode einen mächtigen Abfall und die Kurve der Plasmamenge bleibt* dabei innerhalb des versuchstechnisch möglichen Fehlers *unverändert* oder zeigt höchstens einen *leichten,* dem *Eiweißabfall nicht entfernt entsprechenden Anstieg.*

Die Eiweißkonzentration im Serum sank von dem an der oberen Grenze des Physiologischen gelegenen Ausgangswert von 8,5 g-% im Verlauf von 10 kräftigen

---

[1]) Weitere Angaben über die Untersuchungen bei unbehandelten Personen finden sich in einer gleichzeitig erscheinenden Mitteilung in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin. **53**, 57, 1926.

Fieberanfällen auf den auch für pathologische Verhältnisse exzessiv niedrigen Wert von 5,6 g-%. Die Verminderung der Eiweißkonzentration belief sich somit auf 34% des Ausgangswertes und die Zunahme der Plasmamenge betrug nur 9% des Ausgangswertes. Das Körpergewicht sank in derselben Zeit von 57,2 auf 55,6 kg, also um 2,80%. Bezogen auf das Körpergewicht stieg die Plasmamenge von 3,5 auf 3,95%.

Um aus der 8,5 proz. Eiweißlösung, welche das Plasma vor dem Fieber vorstellte, eine 5,6 proz. Lösung herzustellen, müßten zu 100 ccm Lösung 52 ccm Wasser gegeben werden. Es müßte somit das Plasmavolum statt um 9% wie hier, um 52% zugenommen haben, d. h. von 2,020 ccm (statt auf 2,200 ccm wie hier) auf 3,070 ccm vermehrt worden sein. Eine so große Vermehrung könnte der Plasmabestimmung nicht entgangen sein. Es können somit diese und alle ähnlich hochgradigen Verminderungen der Eiweißkonzentration nicht oder höchstens zu einem ganz geringen Teil durch Hydrämie zustande gekommen sein. In der Kurve (Abb. 1) ist der Kurve mit der gefundenen Plasmavermehrung („Plasmamenge colorimetrisch bestimmt") eine Kurve jenes Sollwertes der Plasmavermehrung gegenübergestellt, die zu fordern wäre, wenn die Minderung der Eiweißkonzentration ein reines Verdünnungsphänomen wäre („Plasmamenge nach der Verdünnungshypothese"). Dieser Vergleich bringt sehr anschaulich zur Darstellung, wie weit die gefundene geringe Erhöhung des Wertes für das Plasmavolum hinter der zu einer entsprechenden Verdünnung erforderlichen absoluten Verwässerung zurückbleibt.

Abb. 1. *Schnait*, 51 jähr., Impfmalaria.

Zeichenerklärung:
e Kurven bezeichnen von oben nach unten lesen: das Fieber, die Zunahme der Plasmange, die nötig wäre, um die Konzentransverminderung des Serumeiweiß durch rdünnung herbeizuführen, die gefundene ısmamenge absolut und in Prozenten des ırpergewichtes, die Eiweißkonzentration im utserum in gr-% bestimmt nach *Robertson*.

Es folgen nun die Protokolle der übrigen Fälle, wobei des Vergleiches egen die Befunde bei Fall 1 noch einmal in Zahlen angeführt sein llen.

1. Schnait., 51 jähr., Dem. paral. Impfmalaria.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Körpergewicht kg
19. XII. Vor der Impfung	8,5 (8,2)	2,020	3,5	57,2
2. I. Nach dem 9. Anfall	5,6 (5,7)	2,200	3,95	55,6

Die eingeklammerten Zahlen sind Kjeldahlbestimmungen.

2. Laz., 47 jähr., Dem. paral. Impfmalaria.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Körpergewicht kg
21. IV. Vor der Impfung	7,9	2,700	4,0	67,75
14. V. Nach dem 8. Anfall	6,2	2,940	4,5	65,70
25. V. Rekonvaleszenz . .	7,2	2,600	4,1	64,30

Die Senkung des Eiweißspiegels war hier geringer als im 1. Fall. Im Prinzip waren die Veränderungen (Abnahme der Eiweißkonzentration, geringe Zunahme der Plasmamenge) jedoch dieselben.

Die folgenden Fälle unterscheiden sich dadurch, daß die *Plasmamenge* zugleich mit der Senkung des Eiweißspiegels sogar *gesunken ist*, und zwar z. T. innerhalb der Fehlergrenze, z. T. auch wohl darüber hinaus.

3. Dobring., 45 jähr., Dem. paral. Impfmalaria.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Körpergewicht kg
1. II. Vor der Impfung .	7,4 (6,7)	2,950	5,5	53,6
15. III. Im Fieber nach dem 7. Anfall . .	6,1 (5,9)	2,290	4,4	52,0
18. III. Rekonvaleszenz .	7,2 (7,0)	2,960	5,7	51,6
31. III. „ .	7,3 (7,4)	2,770	5,0	54,9

Der Eiweißspiegel ist gegenüber dem Ausgangswert von 7,4 (6,7 auf 6,1 (5,9%) gesunken und zugleich ist auch die Plasmamenge absolut um 22% zurückgegangen und in ihrer Beziehung zum Körpergewicht von 5,5 auf 4,5% vermindert worden. Die *Minusschwankung der Plasmamenge* ist groß genug (660 ccm) und sie ist vor allem so eindeutig *zwischen die unter sich gut übereinstimmenden Werte der Vor und Nachperiode* eingereiht, daß sie als gewichtiger Beweis für eine Verminderung der Gesamtmenge des Blutplasmas im Stadium des Fieber und der Hypoproteinämie, und damit wohl als der stärkste Hinwei auf eine echte absolute Verminderung des zirkulierenden Eiweiße angesehen werden darf.

Abb. 2. Fall 3. *Dobring*, 45 jähr., Impfmalaria.

4. Tannenb., 45 jähr. Dem. paral., Impfmalaria.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Körpergewicht kg
12. II. Vor der Impfung .	7,8	—	—	63,4
11. III. Nach dem 8. Anfall	6,3 (6,0)	2,690	4,6	58,4
30. II. Rekonvaleszenz zehn Tage nach der Entfieb.	6,2 (6,0)	2,900	5,2	55,5

Es liegen nur 2 Plasmabestimmungen, beide aus der Zeit der Hypoproteinämie vor, und zwar eine noch aus der Fieberperiode und die 2. aus der Zeit des Überdauerns der Eiweißkonzentrationsverminderung in die Rekonvaleszenz hinein. Auch hier kann gesagt werden, daß die Plasmamenge in der Fieberperiode absolut und prozentuell niederer war als in der Rekonvaleszenz und daß somit auch dieser Befund eher für eine leichte Verminderung der Plasmamenge in der Fieberperiode spricht.

5. Mai., 44 jähr. Dem. paral., Impfmalaria.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Körpergewicht kg
22. IV. Vor der Impfung .	9,2	3,820	4,0	95,75
15. V. 4 Tage nach dem 6. und letzten Anfall . . (Spontanentfieberung)	6,95	3,260	3,5	94,2
20. V. Rekonvaleszenz .	7,9 (7,7)	4,040	4,3	93,2

Hier wird die Senkung des Eiweißspiegels von einer eindeutigen, absoluten und relativen Verminderung der Plasmamenge begleitet, die wieder zwischen 2 unter sich gut übereinstimmende Bestimmungen aus der Vor- und Nachperiode eingereiht ist.

6. Tiefenthal, 64jähr. Dem. paral., Impfmalaria.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Körpergewicht kg
18. III. Vor der Impfung	7,1 (7,0)	3,890	6,2	62,3
12. IV. Beim letzten Anfall	6,7 (6,6)	3,410	5,6	60,8

Es gingen wiederum Verminderung der Eiweißkonzentration und absolute wie prozentuelle Verminderung der Plasmamenge Hand in Hand.

7. Tod., 38jähr., Impfmalaria.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Körpergewicht kg
26. XII. Vor der Impfung	8,9 (9,1)	—	—	73,0
20. I. Nach dem 6. Anfall	5,9	3,070	4,5	68,5
3. II. 8 Tage nach dem 9. und letzten Anfall . .	6,1 (5,8)	2,680	4,05	66,2

Die Bestimmung des Ausgangswertes der Plasmamenge ist hier leider mißglückt. Wäre die Eiweißmenge gleich geblieben und die Konzentration durch Verdünnung gesunken, dann müßte die Plasmamenge vorher 2,7% betragen haben also abnorm niedrig gewesen sein. Diese Überlegung spricht dafür, daß auch in diesem Falle die Serumeiweißkonzentration nicht durch Verdünnung gesunken ist.

Serumeiweißkonzentration und Plasmamenge bei Vaccineurinfieber.

Eine zweite Gelegenheit zu Reihenuntersuchungen über Plasmamenge und Serumeiweißkonzentration bot uns das Fieber, das sich im Gefolge von intravenösen Vaccineurininjektionen einstellt, deren sich die Proteinkörpertherapie mit guten Erfolgen bedient. Durch tägliche Injektionen allmählich steigender Dosen resultiert dabei ein Fiebertypus wie bei einer Malaria quotidiana. Auch bei dieser Imitation eines infektiösen Fiebers sahen wir besonders am Ende der Injektions- und Fieberperiode eine Senkung des Eiweißspiegels, die aber an Stärke hinter der prozentuellen Eiweißverminderung bei Malaria im Durchschnitt etwas zurückblieb. Die Steigerung der Injektionsdosen erfolgte mit geringen Variationen nach folgender Reihe: 1 : 330, 1 : 300, 1 : 100, 1 : 50, 1 : 25, 1 : 20, 1 : 10, 1 : 5 Vaccineurin. Im einzelnen Falle

wurde die Dosierung so gehandhabt, daß eine mittelkräftige Reaktion Fieber bis gegen 39°) erreicht wurde. Man hat allerdings bekanntlich die Stärke der Reaktion nicht ganz in der Hand, da ein und dieselbe Dosis das erstemal eine überstarke Reaktion hervorrufen kann und das nächste Mal gar keine oder da umgekehrt nach Wiederholung einer gleichen, nur schwach wirksamen Dosis eine starke Reaktion auftreten kann.

Es zeigte sich, daß beim Vaccineurinfieber hinsichtlich Serumeiweißkonzentration und Plasmamenge prinzipiell die gleichen Verhältnisse nur mit geringeren Ausschlägen vorliegen wie bei der Impfmalaria. Es folgen nun zum Beleg die bei den einzelnen Fällen erhaltenen Zahlen.

1. Nejep., 24 jähr., Hyperaciditätsbeschwerden.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Erythrocyt.	Körpergew. kg
5. I. Vorperiode	7,9	2,880	4,4	6 210 000	65,5
6. I. Vorperiode	7,5 (7,5)	2,790	4,2	6 130 000	65,8
Unmittelbar nach der Fieberperiode	6,9[1])	2,480	3,9	5 090 000	64,2
3. II. 1. fieberfreier Tag	—	—	—	—	—
2. II. Nachperiode 9 Tage nach dem letzten Fiebertag	7,7	2,610	4,1	5 760 000	63,7

In der afebrilen *Vorperiode* wurden Plasmamenge, Eiweißkonzentration, Erythrocytenkonzentration und Körpergewicht bei *2maliger* Untersuchung im Abstand von 11 Tagen innerhalb der Versuchsfehler übereinstimmend gefunden.

Nach weiteren 11 Tagen setzte eine Periode von 8 Vaccineurininjektionen und 8 Fieberanfällen bis gegen 39°, 3 davon bis gegen 40° ein. Am Ende der Fieberperiode war das Gesamteiweiß von 7,9 g-% auf 6,3 g-% gesunken und am 1. Tag nach der Entfieberung wurde ebenfalls noch ein erniedrigter, aber allerdings nicht mehr der minimale Wert, nämlich 6,9 g-% beobachtet. Die Konzentrationsverminderung betrug an diesem Tage gegenüber dem Ausgangswert ca. 1 g-%, also 12% des Ausgangswertes. Am gleichen Tage wurde die Plasmamenge gegenüber dem Mittel der beiden Ausgangswerte von 2,835 ccm um 345 ccm, also um etwa 12% des Ausgangswertes vermindert gefunden.

Eine Woche nach Ablauf des Fiebers waren Serumeiweißkonzentration und Plasmamenge nahezu auf die Ausgangswerte zurückgekehrt. Die Übereinstimmung der Anfangs- und Endwerte läßt die Verminderung der Plasmamengen in der Fieberperiode auch in diesem Falle als eine

[1]) 2 Tage vorher 6,3 g-% (6,0 g-%).

reelle und nicht durch die Schwankungsbreite der Methodik bedingte ansehen.

2. Gurgis., 30 jähr., Hyperaciditätsbeschwerden.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Erythrocyt.	Körpergew. %
29. XII. Vorperiode .	8,3 } 8,15	2,710 } 2,495	4,3	4 880 000	63,3
7. I. Vorperiode .	8,0 (7,9)	2,280	3,6	5 300 000	63,0
27. I. Fieberperiode (letzter Fiebertag)	7,2 (7,3)	2,390	3,8	5 400 000	63,7
6. II. Nachperiode	8,0	2,220	3,5	5 120 000	63,5

Der Fieberverlauf war unregelmäßig. Auf 2 initiale überkräftige Fieberreaktionen bis 41° folgten 3 leichtere Fieberanfälle, dann wurden 2 Injektionen von 1 : 10 Vaccineurin und 1 Injektion von 1 : 5 Vaccineurin überhaupt nicht mehr mit Fieber beantwortet und erst die letzte Injektion von 1 : 5 Vaccineurin nach einem 4tägigen Intervall erzielte noch eine kräftige Fieberreaktion. Während die Eiweißbestimmung unmittelbar nach der ersten Fieberperiode eine Verminderung auf 6,7% ergeben hatte, war nach dem letzten Fieberanfall die Eiweißkonzentration schon wieder auf 7,2 g-% gestiegen.

Die Ausgangswerte der Plasmamengen stimmen hier nicht gut überein, das Mittel der beiden Ausgangswerte liegt aber 4% höher als der Plasmawert im Stadium der Verminderung der Serumeiweißkonzentration. Wenn auch hier die Minusschwankung der Eiweißkonzentration nur 12% betragen hat und die Plasmamenge gegenüber dem letzten Ausgangswert (nicht der gegen den ersten Ausgangswert und gegen das Mittel der beiden Ausgangswerte) sogar ein wenig zugenommen hat (+ 5%), so kann doch auch in diesem Falle kein Beweis für eine Plasmavermehrung als Hauptursache der Konzentrationsverminderung gesehen werden. (Vgl. auch die am Schluß folgende Berechnung der Menge des zirkulierenden Eiweißes.)

3. Fischl., 31 jähr., Motorische und sekretorische Magenneurose.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Erythrocyt.	Körpergew. kg
7. I. Vorperiode	8,8 (9,1)	2,430	3,7	5 050 000	66,5
27. I. Fieberperiode (8. Anfall)	7,4 (7,6)	2,250	3,5	5 450 000	63,5
6. II. Nachperiode (10 Tage nach der Entfieberung) . .	7,6	2,230	3,5	5 010 000	64,2

Nach einer Fieberperiode mit 8 kräftigen Anfällen ist während der Minusschwankung der Eiweißkonzentration die Plasmamenge absolut und prozentuell gleich geblieben oder hat eher ein wenig (— 7,5%) abgenommen.

4. Hofl., 45 jähr., Ischialgia sinistra.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Erythrocyt.	Körpergew. kg
30. XII. Vorperiode . . .	9,1	2,880	3,9	5 490 000	73,0
13. I. „ . . .	9,1	2,830	3,8	—	73,7
3. II. Fieberperiode (7. Anfall) . . .	7,4	3,110	4,2	5 260 000	73,4
12. II. Nachperiode (10 Tage nach der Entfieberung) .	7,2	3,290	4,3	4 650 000	75,4

Im Laufe einer Fieberperiode mit 2 leichten und 5 kräftigen Anfällen hat beim Sinken der Eiweißkonzentration um 19% des Ausgangswertes die Plasmamenge zwar absolut und prozentuell mit dem Körpergewicht etwas zugenommen, aber nur um 9%, also nicht dem Sinken des Eiweißspiegels entsprechend.

5. Brenseis., 37 jähr., Hyperaciditätsbeschwerden.

	Serumeiweiß g-%	Plasmamenge ccm	Plasma %	Erythrocyt.	Körpergew. kg
31. XII. Vorperiode . . .	8,3	3,000	4,7	3 600 000	63,9
14. I. „ . . .	8,1 (7,9)	3,060	4,4	—	69,0
3. II. Fieberperiode (8 Anfall) . . .	7,5 (7,7)	3,330	4,6	—	72,3
11. II. Nachperiode (10 Tage nach der Entfieberung) .	8,1	3,280	4,4	—	74,5

Obwohl hier 8 kräftige Fieberanfälle erzielt wurden, ist für die vorliegende Fragestellung dieser Fall weniger geeignet. Die Minusschwankung des Serumeiweißes (9%) wäre durch die Plusschwankung des Plasmavolumens von 10% zum Teil als Verdünnungsreaktion geklärt. Beide Schwankungen sind aber so gering, daß sie hart an die Fehlergrenzen der angewendeten Methodik herankommen. Wird die Fieberperiode nicht mit der Vorperiode, sondern mit der Nachperiode verglichen, so ist eine Zunahme des Plasmavolumens in der Fieberperiode schon zweifelhaft. Die ganze Reaktion dieses Mannes auf die Vaccineurininjektionen war überhaupt atypisch. Nicht nur, daß die Minusschwankung

der Eiweißkonzentration des Serums geringer war als bei den anderen untersuchten Fällen, so hat auch das Gewicht vor, während und nach der Vaccineurinbehandlung stetig zugenommen. Es handelte sich um einen im ausgehungerten Zustande aufgenommenen Menschen, bei dem das veränderte Leben im Krankenhaus (Ruhe und Kost) eine solche Verbesserung bedeutete, daß die sonst das Gewicht herabsetzende Wirkung der Vaccineurininjektionen überkompensiert wurde. Der Kräftezustand und das Aussehen besserten sich so offensichtlich, daß wir einen echten Gewebsansatz und nicht einen latenten Hydrops als Ursache der Gewichtszunahme annehmen dürfen.

Ergebnisse.

Unsere im Fieber erhaltenen Zahlen ergeben:

1. *Gleichbleiben* der Plasmamenge, d. h. Plus- und Minusschwankungen innerhalb der bei normalen, unbehandelten Personen beobachteten Schwankungsbreite von ± 100 ccm Plasma bei *drei* Fällen [+ 180 ccm, — 105 ccm, — 180 ccm[1])].

2. *Plusschwankungen* aber nur unbedeutend über die bei behandelten gesunden Personen beobachtete Schwankungsbreite hinaus bei *zwei* Fällen [+ 280 ccm, + 240 ccm[2])].

3. *Minusschwankungen* welche zum Teil ganz beträchtlich die bei unbehandelten gesunden Personen beobachtete Schwankungsbreite überschritten in *fünf* Fällen [— 210 ccm, — 310 ccm, — 480 ccm, — 560 ccm, — 660 ccm[3])].

Wird dieses Ergebnis mit dem von uns bei Besprechung der Methodik aufgestellten Maßstabe gemessen, so erfahren wir zur ersten der dort erhobenen Forderungen, daß im Fieber in der Mehrzahl der Fälle Abweichungen der Plasmamenge über die normale Schwankungsbreite gefunden wurden und nur in 3 Fällen die Plasmamenge nicht in einer mit der angewandten Methode nachweisbaren Weise geändert wurde.

Die Schwankungen der Plasmamenge gingen nicht einheitlich nach einer Richtung, aber die Minusschwankungen überwiegen. **Wir begegneten in der Hälfte der untersuchten Fälle Minusschwankungen,** *welche über die normale Schwankungsbreite sicher und zum Teil ganz erheblich hinausgehen und in* **7 von 10 Fällen einem negativen Vorzeichen der Plasmamengenänderung.** Die Schwankungen gehen in der Mehrheit also jedenfalls nicht in der Richtung einer Hydrämie.

In der Nachperiode war die Plasmamenge vielfach noch nicht auf ihren Ausgangspunkt zurückgekehrt. Wir verfügen aber doch über 4 Fälle, bei denen Ausgangswert und Endwert sich decken, während der Fieberwert 3 mal eindeutig nach unten (Malaria 3, 5, Vaccineurin 1)

---

[1]) (Malaria 1, Vaccineurin 2 und 3.) [2]) (Vaccineurin 4, Malaria 2.)

[3]) (Malaria 4, Vaccineurin 4, Malaria 6, 5 und 3.) Malaria 1 und Vaccineurin 5 scheiden hier aus, der erstere wegen Fehlens des Ausgangswertes, der zweite wegen seines im Protokoll erörterten atypischen Verhaltens.

und einmal nach oben (Malaria 2) abweicht, so daß in diesen Fällen auch die strengste der Forderungen, die wir uns für den Beweis reeller Änderungen der Plasmamenge gestellt haben, erfüllt ist.

Wir dürfen daher bei kritischer und objektiver Beurteilung einerseits der Leistungsfähigkeit der Methodik für den gedachten Zweck und andererseits unserer Versuchsergebnisse zur Frage der *febrilen Hydrämie* folgendes sagen:

Es wurden im Fieber nur in der Minderzahl (2 von 10 Fällen) Zahlen erhalten, die für eine Vermehrung der Plasmamenge sprechen, und die Vermehrung überschritt die normale Schwankungsbreite nur wenig. Jedenfalls bieten die *Gesamtergebnisse* der Plasmamengenbestimmung *keinen Anhaltspunkt für die Hypothese einer febrilen Hydrämie als regulärer Begleiterscheinung des Fiebers und als Ursache, der in allen Fällen nachgewiesenen Abnahme der Eiweißkonzentration.* Aus der Gesamtheit der Befunde geht vielmehr eine *Tendenz zum Gleichbleiben* oder sogar eher zur *Verminderung der Plasmamenge* hervor.

Die zweite Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Sätze ist der Nachweis, daß das Fieber die Verteilung des Farbstoffes im Organismus und damit die Grundlagen der colorimetrischen Plasmamengenbestimmung nicht wesentlich ändere. Da unsere Versuche eher im Sinne einer Verminderung ausgefallen sind an Stelle einer nach der Hypothese der febrilen Hydrämie zu erwartenden Vermehrung, sind hier nur jene etwaigen Einflüsse des Fiebers zu erörtern, die eine vorhandene Hyperhydrämie wegtäuschen bzw. eine Hypohydrämie an Stelle normaler Werte vortäuschen könnten. So könnte durch eine größere Gefäßdurchlässigkeit im Fieber ein gegenüber der Vorperiode vermehrter Einfluß der Venenstauung, eine Plasmaeindickung, eine artifizielle Konzentrationserhöhung der Farbe und ein Unterwert der Plasmamenge zustande kommen. Unsere klinischen Beobachtungen (Stauungsödem? Stauungsblutungen?) ließen eine besondere Durchlässigkeit der Gefäße in den Fällen mit Minusschwankungen der Plasmamenge vermissen. Die niedere Serum- und Plasmaeiweißkonzentration spricht auch gegen eine Plasmaeindickung. Im Sinne einer zu geringen Plasmamenge könnte ferner eine durch das Fieber geänderte Verteilung des Farbstoffes wirken, z. B. durch Absperrung größerer Gefäßprovinzen gegen das Eindringen des Farbstoffes und des im Umlauf befindlichen Blutplasmas. Diese Annahme hat wegen der allgemein vasodilatorischen Einflüsse des Fiebers wenig Wahrscheinlichkeit, ist aber im Tierexperiment einer experimentellen Nachprüfung zugänglich und soll noch nachgeprüft werden. Schließlich könnte noch die erniedrigte Eiweißkonzentration im Plasma als Ursache erhöhter Farbstoffbindung beschuldigt werden, was jedoch weder bewiesen, noch wahrscheinlich ist und auch keine so großen Minusausschläge verursachen könnte, wie sie hier gefunden wurden.

Als zweite Hauptfrage haben wir diesen Untersuchungen den *Mechanismus der febrilen Senkung des Serumeiweißspiegels* zugrunde gelegt. Wenn einerseits in unseren Fällen Hyperhydrämie keine reguläre Begleiterscheinung des Fiebers war und andererseits aber die Senkung des Serumeiweißspiegels sich auch hier wieder als eine absolut reguläre Begleiterscheinung des Fiebers erwiesen hat, dann steht fest, daß die Minusschwankung der Serumeiweißkonzentration hier kein reines Verdünnungsphänomen ist. Besonders überzeugend wird dies durch die rechnerische Auswertung der Resultate dargetan. Dies kann in übersichtlicher Weise dadurch geschehen, daß wir die Konzentrationsabnahme des Eiweißes sowie die gefundene Änderung der Plasmamenge in Prozenten des Ausgangswertes ausdrücken und der Sollvermehrung gegenüberstellen, die hätte eintreten müssen, wenn die Minderung der Eiweißkonzentration allein durch Wassereinstrom in die Blutbahn zustande käme. Dabei sind wir uns selbstverständlich bewußt, daß die angewendeten Methoden auch bei sorgfältiger Ausführung gewisse unvermeidliche Fehler bedingen, weshalb nur größere und einheitliche Ausschläge verwertbar sind, und daß wir die Vorgänge in der Blutbahn nicht einfach mit den Vorgängen in einem großen Becherglas vergleichen dürfen, in das wir etwa 3 Liter einer Eiweißlösung gießen, um darin nun durch Veränderung der Wassermenge oder der Eiweißmenge Konzentrationsänderungen herbeizuführen. Andererseits dürfen wir aber wohl erwarten, daß die gesuchten Beziehungen nicht nur durch die Richtung der Plasmamengenschwankungen und Eiweißkonzentrationsschwankungen, sondern auch rechnerisch mit einiger Annäherung durch die Größe derselben erfaßt werden können.

Es sind dreierlei Beziehungen zwischen der Plasmamenge und der *Abnahme der Serumeiweißkonzentration* denkbar, nämlich:

1. *Vermehrung der Plasmamenge*, welche der *Konzentrationsabnahme* des Serumproteins an Größe *ungefähr entspricht*, eine Kombination, die ein Beweis für Zustandekommen der Senkung des Eiweißspiegels ausschließlich durch *Hydrämie* (Hyperhydrämie) wäre. Wir begegneten dieser Kombination *in keinem Falle*.

2. *Vermehrung der Plasmamenge*, die an Größe hinter der Verminderung der Eiweißkonzentration *zurückbleibt*. Diese Kombination ist ein Beweis für ein Konkurrieren von *echter* Verminderung des in der Blutbahn vorhandenen Serumeiweißes mit *hydrämischer* Konzentrationsverminderung des Eiweißes, dies jedoch nur in jenen Fällen, in denen angenommen werden kann, daß die Vermehrung der Plasmamenge über die Fehlerbreite des Verfahrens hinausgeht. Inwieweit das letztere der Fall ist, möchten wir vorläufig dahingestellt sein lassen. Aus der folgenden Gegenüberstellung der gefundenen Plasmavermehrung und der „Sollvermehrung", die eintreten müßte, um die Eiweißkonzentration

durch Verdünnung soweit herabzusetzen, geht jedenfalls hervor, daß die Verminderung der Eiweißkonzentration die Erhöhung der Plasmamenge und damit also die eventuelle hydrämische Komponente an Stärke weit übertraf. (Vgl. das Beispiel einer solchen Rechnung bei Mal. 1, S. 163.)

		Serumeiweiß %	Gefundene Vermehrung der Plasmamenge %	Sollvermehrung der Plasmamenge %
Schnait.	Impfmalaria	— 35	+ 9	+ 52
Laz.	Impfmalaria	— 21	+ 8	+ 27
Hofl.	Vaccineurinfieber . . .	— 19	+ 9	+ 23

3. *Verminderung der Plasmamenge* zugleich mit der Verminderung der Eiweißkonzentration. Dieses Verhalten ist wie bereits betont der stärkste Beweis gegen eine febrile Hydrämie und hydrämische Genese des niederen Eiweißspiegels. Es fand sich in der Mehrzahl der Fälle.

		Serumeiweiß %	Gefundene Verminderung ger Plasmamenge %	Sollvermehrung der Plasmamenge %
Mai.	Malaria	— 24	— 15	+ 32
Dobr.	Malaria	— 18	— 22	+ 21
Tiefen.	Malaria	— 6	— 12	+ 8
Nejep.	Vaccineurinfieber . . .	— 12	— 12	+ 12
Fischl.	Vaccineurinfieber . . .	— 16	— 7,5	+ 20
Gurg.	Vaccineurinfieber . . .	— 12	(— 12) — 4	(+ 5) + 13

Anmerkung. 2 Malariafälle, bei denen die Ausgangswerte fehlten, und der letzte Vaccineurinfall sind hier nicht aufgenommen.

Es ist zuzugeben, daß einige dieser Minusschwankungen der Plasmamenge, ebenso wie die obigen Plusschwankungen innerhalb der Fehlerbreite des Verfahrens liegen. Aber der Umstand, daß die Schwankungen der Plasmamenge sich z. T. in geringer Breite um den Ausgangswert bewegen, beweist zumindestens ein Gleichbleiben der Plasmamenge und im Vergleich mit der Senkung des Eiweißspiegels an sich eine echte Verminderung des zirkulierenden Eiweißes. Dazu kommt, daß einzelne Minusausschläge der Plasmamenge über die Fehlerbreite hinausgehen und daß überhaupt, wie erwähnt, die Minusschwankungen an Häufigkeit und Größe überwiegen.

Die Verminderungen der Plasmamenge können keineswegs generaliter als Folge der von uns bei der Blutentnahme angewendeten Venenstauung, die ja an sich durch Erhöhung der Farbstoffkonzentration ein vermindertes Plasma-

volumen vortäuschen könnte, erklärt werden, denn bei Reihenuntersuchungen vor, während und nach dem Fieber lagen übereinstimmend außerhalb der Fieberperiode die Plasmawerte höher als im Fieber. Für eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefäße im Fieber und einen dadurch bewirkten größeren Einfluß der Venenstauung als Ursache niederer Plasmawerte nur im Fieber gaben unsere Untersuchungen wie bereits erwähnt, keinen Anhaltspunkt. Gerade die in einigen Fällen gefundene Streuung nach oben spricht gegen diese Annahme, ebenso die niedere Serumeiweißkonzentration.

Zu dem gleichen Schluß wie die Gegenüberstellung der prozentuellen Größe der Ausschläge führt noch klarer die eingangs geforderte Berechnung des *Produktes* aus *Serumeiweißkonzentration* und *Plasmamenge*, d. i. die **absolute Menge des zirkulierenden Serumeiweißes.** Diese Berechnung ergibt zugleich eine Vorstellung über die *Größe* der Eiweißverarmung des Blutplasmas. Bei den mit * bezeichneten Plasmen ist das Eiweiß nach Kjeldahl bestimmt, bei den übrigen nach *Robertson*.

Abnahme der absoluten Menge des zirkulierenden Serumeiweißes.

	Menge des zirkulierenden Serumeiweißes in g			Verminderung	
	Vorperiode	Fieberperiode	Nachperiode	in g	in % des Ausgangswertes
			Malaria		
Mai. . . . . *	351	227	319	— 124	— 35
Dobr. . . . *	198	135	205	— 63	— 31
Tief. . . . *	272	223	—	— 49	— 18
Schnait. . . .	166	125	—	— 41	— 24
Laz.	213	182	187	— 31	— 14
			Vaccineurinfälle		
Nejep. . . . *	228 (209)	171	201	— 57 (—38)	— 25 (—18)
Fischl. . . *	221	168	189	— 50	— 23
Gurg. . . . *	(225) 201 (182)	172	178	(—53) — 29 (—10)	(—6) — 15 (—29)
Hofl.	262	230	236	— 32	— 12
Brens.	249	250	266	— 0	— 0

Zur Beurteilung dieser Werte ist es nötig, sich ein Bild zu machen, um welchen Betrag die Zahl für das zirkulierende Serumeiweiß zufolge der Fehlerbreite der angewendeten Verfahren schwanken kann. Die Fehlerbreite der Eiweißbestimmung ist ohne größeren Einfluß auf die für das zirkulierende Gesamteiweiß erhaltene Zahl, und auch die Fehlerbreite der Plasmamengenbestimmung bedingt keineswegs solche Schwankungen, wie sie in obigen Fällen errechnet wurden. Nehmen wir für die Plasmamenge eine Fehlerquelle von ± 100 ccm an, so erhalten wir bei einer Eiweißkonzentration von 8 g-% für das zirkulierende Serumeiweiß eine Schwankungsbreite von ± 8 g und bei einer Konzentration von 5 g-% eine Schwankungsbreite von ± 5 g. Die tatsächlich beobachtete Schwankung bei 12 unbehandelten Kontrollfällen war in 8 Fällen unter 10 g (± 5 g) und in 4 Fällen je 12 g, 15 g, 19 g und 35 g.

Der Senkung des Eiweißspiegels im Blutserum lag somit in fast allen Fällen, in denen die Senkung deutlich war, eine zahlenmäßig faßbare Verminderung des zirkulierenden Serumeiweißes zugrunde, die häufiger und in der Mehrzahl der Fälle weit größer war als die eben errechneten, noch *methodisch* und *physiologisch* erklärbaren Schwankungen, die *nur ganz ausnahmsweis mehr als 15 g* betrugen und zudem nach beiden Richtungen gingen.

Die Gesamtmenge des zirkulierenden Serumeiweißes belief sich in der Vorperiode auf *166* g bis *272* g und ausnahmsweise bei dem besonders schweren Kranken auf *351* g Eiweiß.

Die **Verarmung des Gesamtplasmas an Serumeiweiß** *betrug* bei dem *über* 80 kg *schweren Patienten* **124** g und bei *den übrigen Fällen der Größe nach geordnet* **63** g, **57** g, **50** g, **49** g, **41** g, **32** g, **31** g, **29** g und nur in einem einzigen Falle 0 g.

Die Verminderung des in der Blutbahn befindlichen Serumeiweißes bewegte sich zwischen 35% und 12% der vor dem Fieber vorhandenen Menge. *Die Verarmung kann somit ein Drittel des Ausgangswertes ausmachen.* Die Berechnung des zirkulierenden Eiweißes zeigt also in *ganz einheitlicher* Weise, daß in fast allen untersuchten Fällen im Fieber in der Blutbahn weniger Serumeiweiß vorhanden war und daß *nie eine Vermehrung* gefunden wurde.

Die Berechnung derjenigen Menge Serumeiweiß, die auf 1 kg Körpergewicht entfällt (relative Menge des zirkulierenden Serumeiweißes) erlaubt weitere Einblicke und den Vergleich der verschiedenen Fälle untereinander.

Abnahme der relativen Menge des zirkulierenden Serumeiweißes.

Menge des zirkulierenden Serumeiweißes in g pro kg des Körpergewichtes				Verminderung	
	Vorperiode	Fieberperiode	Nachperiode	in g	in % des Ausgangswertes
		Malaria			
laier . . .	3,66	2,43	3,43	—1,24	—34
)obr. . . .	3,69	2,59	3,97	—1,10	—29
'ief.	4,37	3,67	—	—0,70	—16
chnait. . .	2,73	2,25	—	—0,48	—18
az.	3,14	2,77	2,95	—0,37	—12
		Vaccineurinfälle			
Iejep. . . .	3,48	2,66	3,16	—0,82	—24
'ischl. . . .	3,32	2,64	2,94	—0,68	—20
urg. . . .	(3,55) 3,19 (2,89)	2 73	2,80	—0,46	—14
Iofl.	3,59	3,13	3,14	—0,46	—13
rens. . . .	3,89	3,46	3,57	—0,43	—11

Für die **Vorperiode** erhielten wir Werte von **2,73 — 3,50 — 4,37 g** Serumeiweiß pro 1 kg Körpergewicht, was in guter Übereinstimmung mit dem von *Seyderhelm* und *Lampe* angegebenen Normalwert von 3,5 g steht. Zur Zeit der **Senkung des Eiweißspiegels** war die Serumeiweißmenge nicht nur absolut, sondern auch bezogen auf das Körpergewicht, durchwegs niedriger und bewegte sich zwischen **2,25 — 2,83 — 3,67 g**. Bei Betrachtung der einzelnen Fälle ergab sich ebenfalls regelmäßig eine Verminderung des Serumeiweißes pro Kilogramm Körpergewicht um **34% — 11%** des Ausgangswertes, das macht pro Kilogramm Körpergewicht ein Minus von 1,24 — 0,37 g Eiweiß. *Es wurde also die Menge des Serumeiweißes nicht nur absolut, sondern auch relativ*, d. h. *im Verhältnis zur Körpermasse vermindert.*

Aber auch das *Plasma* verarmt an Eiweiß. Die Verminderung des Serumeiweißes wird durch eine *Fibrinogenvermehrung* nicht wettgemacht. Das geht schon aus der Überlegung hervor, daß die Minusschwankungen der Serumeiweißkonzentration fast durchwegs größer waren als die größten bekannten Fibrinogenvermehrungen. In einzelnen Fällen haben wir dies auch nachgeprüft und bestätigt gefunden durch approximative Bestimmungen des Plasmaeiweißes. Da wir hier auf die Frage der quantitativen Fibrinogenbestimmung nicht eingehen möchten, begnügen wir uns mit der Wiedergabe der Plasmarefraktion (Heparinplasma) und der Serumrefraktion, die zeigt, daß in den darauf hin untersuchten Fällen zugleich mit der Serumrefraktion auch die Plasmarefraktion stark gesunken ist. Dadurch wird erwiesen, daß in der Phase des niederen Eiweißspiegels im Serum auch ein niederer Eiweißspiegel im Plasma vorhanden und somit nicht nur das Serumeiweiß, sondern *auch das Plasmaeiweiß* vermindert war und sich also *in der Gesamtzirkulation weniger gelöstes Eiweiß befand.*

Tag	Plasmarefraktion	Serumrefraktion
	Meyer	
28. IV. . . .	70,3	69,6
15. V. . . .	59,5	56,8
20. V. . . .	63,4	62,8
	Lazzer	
28. IV. . . .	61,9	61,4
12. V. . . .	53,0	52,4
15. V. . . .	55,6	53,9
27. V. . . .	60,1	59,3
	Palla	
6. IV. . . .	60,3	59,4
19. IV. . . .	69,1	68,2

Die Bestimmungen von Plasmamenge und Eiweißkonzentration vor, während und nach dem Fieber sind also bei der untersuchten akuten Infektionskrankheit (Impfmalaria) und beim Vaccineurinfieber nicht nur jeden Beweis für eine ausgiebige Hydrämie und Plasmamengenvermehrung im Fieberstadium schuldig geblieben, sondern sie haben direkt den Beweis erbracht, 1. daß die *Wassermenge im Blutplasma* (Plasmamenge)

im Fieber nur ausnahmsweise und noch innerhalb der Fehlerbreite des Verfahrens angestiegen, dagegen in der überwiegenden *Mehrzahl der* untersuchten Fälle *gleichgeblieben* oder *sogar vermindert* worden ist, und 2., daß der *Abfall* des Eiweißspiegels *im Fieberstadium* der genannten Gesundheitsstörungen durch eine *Verminderung des in der Zirkulation befindlichen Serumeiweißes* zustande kam, die *12—35%* des Ausgangswertes, oder in absoluten Mengen ausgedrückt *30—60—124* g bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 220 g betrug.

Somit wäre der Beweis für eine echte Eiweißverarmung des Blutplasmas nicht nur auf den eingangs genannten Wegen *indirekter* Beweisführung, sondern auch auf dem *direkten* Wege der Mengenbestimmung des Blutplasmas erbracht, vorerst unter der allerdings sehr wahrscheinlichen Voraussetzung, daß im Fieber die Mischung des Farbstoffes nicht wesentlich gestört ist.

Damit soll nicht geleugnet werden, daß in einzelnen Fällen bei akuten Infektionskrankheiten auch eine hydrämische Komponente mit beteiligt sein kann, für die in der Minderzahl unserer Fälle einige, allerdings nicht absolut beweisende, Anhaltspunkte gefunden wurden, aber das Wesen der infektiösen Hypoproteinämie war in allen untersuchten Fällen eine echte Verminderung des Serumeiweißes. Man wird bei Infektionskrankheiten nach dem hier Beobachteten, als Beweise für die Annahme hydrämischer Veränderungen, die direkte Plasmamengenbestimmung verlangen müssen und die bisher beigebrachten Beweise (Gewichtszunahme, Kochsalzbilanz) für sich allein nicht anerkennen können.

Wegen der Analogie der infektiösen Senkung des Serumeiweißspiegels im Fieberstadium nahezu sämtlicher untersuchter Infektionskrankheiten und wegen des Zutreffens der indirekten Beweise für eine echte Serumverminderung (Inkongruenz der Konzentrationskurven, lange Dauer, qualitative Veränderung des Serumproteins) für die meisten Infektionskrankheiten, darf die obige Beobachtung mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Mehrheit der akuten Infektionskrankheiten übertragen werden.

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß auch bei einer *chronischen* Infektionskrankheit, nämlich bei der Tuberkulose in ihren späteren Stadien, die in diesem Belange den akuten Infekten gleichen, das Serumeiweiß absolut vermindert gefunden wurde (*E. Brieger*). Es scheint der Mechanismus der niederen Eiweißkonzentration im Serum bei *akuten Infektionskrankheiten*, bei den *Endstadien der Tuberkulose* und bei *Krebskachexie*, wie sie neuerdings auch aus unserer Klinik von *Hönlinger* und *Luze*, sowie von *Galehr* festgestellt wurden, darin identisch zu sein, daß in allen 3 Fällen das zirkulierende Serumeiweiß absolut reduziert wird, wobei jedoch als auffallender Unterschied hervorgehoben

sei, wieviel rascher die Serumeiweißverminderung bei der akuten In-
fektion zustande kommt.

Mit der Feststellung der Tatsache, daß zur Zeit des Höhepunkte
der infektiösen Schädigung in der Blutbahn weniger Serumeiweiß zi
kuliert als vor und nachher, ist natürlich noch keine Aussage darübe
gemacht, ob überhaupt und wieviel Serumeiweiß (Plasmaeiweiß) de
Organismus verlorengegangen ist, denn dazu müßte bekannt sein, o
und in welchem Ausmaße die Verarmung des Blutplasmas an Eiwei
durch vermehrten Abgang aus dem Blute, durch verminderte Nach
lieferung oder durch Eiweißabbau zustande kommt und wie groß und wi
rasch der Umsatz des Serumeiweißes unter normalen Verhältnissen is

Zusammenfassung.

Bestimmungen der Plasmamenge und der Serumeiweißzentratio
bei Impfmalaria und bei einem experimentellen Fieber (Vaccineurin
fieber) ermöglichen folgende Feststellungen zur Lehre des intermediäre
Wasserhaushaltes und Eiweißhaushaltes im Fieber:

1. Die colorimetrischen Plasmamengenbestimmungen brachten b
den untersuchten Fieberzuständen keine Bestätigung der auf die *Leyden*
sche Lehre von einer Wasserretention im Fieber zurückgehende
Hypothese einer febrilen Hydrämie, sondern sie ergaben zumindes
ein Gleichbleiben der Plasmamenge und machten sogar in der Mehrzal
der Fälle die Tendenz zur Verminderung der zirkulierenden Plasmameng
wahrscheinlich.

2. Die Senkung des Eiweißspiegels im Fieberstadium akuter In
fektionskrankheiten ist daher ihrem Wesen nach kein Verdünnung
phänomen sondern eine echte Verminderung der zirkulierenden Plasma
proteine.

Literatur.

Alder, Folia haematol. **25**. 14. — *Barcroft* and coll. Journ. of physiol. **58**, 13
1923 u. **60**, 79. 1925. — *Becquerel* u. *Rodier*, Gaz. med. de Paris 1844. Übersetzu
v. Eisenmann, Erlangen 1845. — *Bennhold*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 33. 192
— *Berger*, Schweiz. med. Wochenschr. **9**. 1922; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **28**,
1922; Wien. klin. Wochenschr. **32**, **33** u. **34**. 1924. — *Berger* u. *Petschacher*, Zeitsch
f. d. ges. exp. Med. — *Berger* u. *Galehr*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **53**, 57. 192
— *Berger* u. *Untersteiner*, Wien. Arch. **2**, 273. 1924. — *Brieger*, Beitr. z. Klin.
Tuberkulose **61**, 1. 1925. — *Bock*, Arch. of internal med. **27**, 83. 1921. — *Brück*
E. Th., Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 39. — *Dawson*, *Evans* and *Whipple*, Ame
journ. of physiol. **51**, 232. 1920. — *Galehr*, Wien. Arch. f. inn. Med. **9**, 379. 1924.
Garrat, Med. chir. Transact. **87**, 163. 1904. — *Garnier* u. *Sabaréanu*, Cpt. rend.
séances de la soc. de biol. **56**, 1032. 1904; Presse méd. 1924, 23. März. — *Glax*, Roll
Festschrift. Jena: Fischer 1893. — *Groß* u. *Kestner*, Zeitschr. f. Biol. **70** (N. F. 5
187. 1920. — *Handovsky*, Dtsch. med. Wochenschr. **51**, 98. 1925. — *v. Hössli*
Habilitat.-Schrift. München 1909. — *Hooper*, *Smith*, *Belt* and *Whipple*, Amer. jour

of physiol. **51**, 205. 1920. — *Howe*, Journ. of biol. chem. **53**, 479. 1922. — *Isayama*, Zeitschr. f. Biol. **82**, 91 u. 101. 1924. — *Keith*, *Rowntree* u. *Geragthy*, Arch. of internal med. **16**, 547. 1915. — *Kerr*, *Hurwitz* and *Whipple*, Amer.journ. of physiol. **47**, 356, 370, 379. 1918. — *Kestner*, Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 1086. — *Lamson* and *Rosental*, Amer. journ. of Phys. **63**, 358. 1922/23. — *Leyden*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **5**, 273. 1869. — *Liebermeister*, Handb. d. Pathol. u. Therapie d. Fiebers 1875, S. 494. — *R. Magnus*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 68. 1900. — *Marx*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 49; 1926, Nr. 3; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **152**, 354. 1926. — *Moraczewski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **146**, 426. 1896 u. **155**, 11. — *Morawitz*, Handb. d. Biochem. v. Oppenheimer **4**, 2. Hälfte, 245, 1910. — *Morawitz*, Hofm. Beitr. **7**. 1906. — *Nonnenbruch*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**, 547. 1922. — *Nonnenbruch*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 218. 1921. — *Oehme*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **89**. — *Oppenheimer* u. *Reiss*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 464. 1909. — *McQuarrie* and *Davis*, Amer. journ. of physiol. **51**, 257. 1920. — *Petschacher, Berger u. Schretter*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **50**, 449. 1926. — *Reinert*, Züchtung der Erythrocyten. Leipzig 1891, S. 174, zit. n. *Stejskal*. — *Reiss*, 26. Kongreß f. inn. Med. 1909 u. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **10**, 1913. — *Reymann*, Zeitschr. f. Immunitätsf. **41**, 209. 1924. — *Richter*, Handb. d. Biochem. von Oppenheimer, Bd. IV, 2. Hälfte, S. 130. 1910. — *Riva-Rocci* u. *Cavallero*, Dtsch. med. Wochenschr. **21**, 529. 1895. — *Sahli*, Volkmanns klin. Vorträge. Med. N. F. Nr. 11. 1890, S. 109. — *Sandelowsky*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 445. 1909. — *Schwenkenbecher* u. *Inagaki*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 365 u. **55**, 203. — *Schwenkenbecher*, Med. Klinik 1907, Nr. 28 u. 29; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 56. — *Senator*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **45**. 1873. — *Seyderhelm* u. *Lampe*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**, 286. 1925. — *Smith*, Amer. journ. of physiol. **51**, 221. 1920. — *Stähelin*, Arch. f. Hyg. **50**, 77. — *Stein*, H., Zentralbl. f. klin. Med. 1892, Nr. 23, zit. n. *Stejskal*. — *Stejskal*, Zeitschr. f. klin. Med. **42**, 309. — *v. Terray*, Zeitschr. f. klin. Med. **29**, 346. 1894. — *Veil*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**. 1923.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik des Charité-Krankenhauses.)

Über colorimetrische Harnsäurebestimmung in Organen und Geweben.

Von
Bernhard Huschke,
Medizinal-Praktikant.

(Eingegangen am 14. Oktober 1926.)

Unsere Anschauungen von der Physiologie und Pathologie des Purinstoffwechsels und der Bedeutung und Stellung der Harnsäure in ihm sind eng mit der Entwicklung und Verfeinerung der Untersuchungstechnik auf Harnsäure verbunden.

Als *Garrod*[1]) in seinen klassischen Arbeiten über die Gicht der Harnsäure eine dominierende Stellung in diesem Krankheitsproblem zuwies, waren es noch sehr ungenaue und unempfindliche Methoden, die damals den Untersuchern zur Verfügung standen. Teils wurde der Nachweis der $\overline{\text{U}}$ nur qualitativ mit Hilfe der Fadenprobe oder der Murexidprobe geführt, wobei zum positiven Ausfall die Anwesenheit einer nicht unerheblichen $\overline{\text{U}}$-Menge erforderlich war, teils erfolgten die Bestimmungen quantitativ mit gewichtsanalytisch arbeitenden Makromethoden, die nur an großen und harnsäurereichen Organen einigermaßen brauchbare Werte geben konnten.

Cloetta[2]), *Lymann*[3]), *Schittenhelm*[4]) und *Harpuder*, *Fridericia*[5]), *Fine*[6]) und *Wells*[7]) haben nach diesen Methoden Organe oder sogar Organgemenge untersucht, ohne jedoch einen nur einigermaßen umfassenden Überblick über die Verteilung der $\overline{\text{U}}$ in den verschiedenen Organen erhalten zu können.

Erst die Anwendung des colorimetrischen oder titrimetrischen Prinzips bei der Untersuchungstechnik auf $\overline{\text{U}}$ war geeignet, die Hindernisse und Grenzen der älteren Methodik zu überwinden, ermöglichten doch diese neuen Methoden, noch $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ mg $\overline{\text{U}}$ mit hinreichender Genauigkeit zu bestimmen, und so auch in kleinen Mengen schwach $\overline{\text{U}}$-haltiger Materials analytische Bestimmungen auszuführen.

Dieses neue Prinzip wurde zunächst auf die Untersuchung von Blut und Harn angewendet.

Gudzent und *Keeser*[8]) sind bisher die einzigen Autoren, die mit Hilfe der colorimetrischen Methode systematische Untersuchungen über den U-Gehalt von Organen und Geweben unternommen haben. Dabei war das Ziel dieser Arbeit nicht so sehr, absolut genaue, wie annähernde und relativ vergleichbare Werte zu erhalten. Einige Autoren[9]) haben Bedenken gegen die angewandte Methodik und deren Resultate geäußert. Auf Anregung von Herrn Prof. *Gudzent* versuchte ich, eine Klärung dieser Fragen durch neue Versuche herbeizuführen, die ich in gleicher Richtung, aber mit anderer Methodik als in der oben erwähnten Arbeit unternahm. Um kritisch verwertbare Zahlen zu erhalten, die dem absoluten U-Gehalt möglichst nahe kamen, war die Prüfung und Wahl der Methoden von besonderer Wichtigkeit.

Neben der von *Gudzent* und *Keeser* angegebenen Methode hat nur noch *Harpuder*[10]) ein Verfahren zur U-Bestimmung in Geweben veröffentlicht. In der Literatur konnte ich keine Angaben darüber finden, daß mit seiner Methode von ihm oder anderen gearbeitet ist; ich habe mit dieser Methode eine Reihe von Bestimmungen vorgenommen.

Außerdem konnte ich eine eigene Methode ausarbeiten, indem ich die von *Folin* und *Wu*[11]) zur Mikrobestimmung im Blut angegebene Methode derart modifizierte, daß eine genaue und bequeme Gewebsanalyse auf $\overline{\text{U}}$ damit möglich war.

Allgemeines zur Untersuchungstechnik.

Soweit menschliche Organe untersucht werden sollen, wird man hauptsächlich auf Leichenmaterial angewiesen sein.

Gudzent fand in seiner Arbeit keinen wesentlichen Unterschied im U-Gehalt von überlebenden, operativ entfernten Organen, die sofort, und Leichenorganen, die erst mehrere Stunden post mortem untersucht wurden. Diese Untersuchungen erstreckten sich auf Muskel, Thyreoidea und Milz; im Leichenblut fand er ebenfalls Werte in derselben Breite wie beim Lebenden, ein Befund, den ich in meinen Versuchen bestätigen kann. Da es bis heute noch nicht gelungen ist, ein urikolytisches Ferment resp. eine Urikolyse in menschlichen Organen nachzuweisen, so bestehen kaum Bedenken, die an frischen Leichenorganen gefundenen $\overline{\text{U}}$-Werte auf die Verhältnisse im lebenden Organismus zu übertragen.

Vorbedingung für die Vermeidung von Fehlerquellen ist, daß die Organe möglichst schnell post exitum verarbeitet werden, ehe noch die bakteriellen und autolytischen Zersetzungen im toten Organismus beginnen, da der hierdurch mögliche Fehler eine nicht unerhebliche Veränderung der Untersuchungsergebnisse bedingen kann, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

Tabelle 1.
Einfluß der Zeit und Temperatur bei der Aufbewahrung der Organe.

nach St.	3° C mg-% $\overline{U}$	15° C mg-% $\overline{U}$	37° C mg-% $\overline{U}$
	Muskel.		
0	2,1	2,1	2,1
24	2,0	1,6*)	0,9*)
48	2,2	1,0	—
96	2,1	Spur	—
	Leber.		
0	5,3	5,3	5,3
24	5,3	5,0	2,1*)
48	5,4	1,9*)	—
96	5,3	0,2	—

Die Überführung der Leichen erfolgt in unseren Kliniken ganz kurze Zeit post mortem in den mit modernen Kühlanlagen ausgestatteten Leichenraum des Pathologischen Instituts. Durch das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Geheimrat *Lubarsch* konnte ich die Organe gleich während der Sektion, also meistens nur 6 bis längstens 24 Stunden nach dem Tode erhalten. Organe, die nicht in frischem, einwandfreiem Zustande waren, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Bevor die Organe verarbeitet wurden, fand eine gründliche präparative Reinigung von organfremdem Gewebe statt.

Methodik der Maceration.

Um die im Gewebe enthaltene $\overline{U}$ aufzuschließen und der chemischen Unter- suchung zugänglich zu machen, ist eine feine Maceration und Zertrümmerung de Gewebes und seiner Zellverbände nötig. Dieses kann durch mechanische ode durch chemische Methoden oder durch eine Kombination beider geschehen.

Gudzent und *Keeser* bedienten sich einer rein mechanischen Methode. Di Organe wurden mit ausgeglühtem Seesand zerrieben. Dieses Verfahren führ recht schnell zur Abtrennung von größeren Zellverbänden, aber an mikroskopische Präparaten konnte ich studieren, daß die Zertrümmerung der einzelnen Zellen un Zellkerne nur unvollständig gelingt und außerordentlich mühsam ist, weil da Verhältnis der Größe von Zelle : Sandkorn mechanisch ungünstig liegt. Außer dem hat der Sand ein erhebliches Porenvolumen — durchschnittlich 40% — s daß zum quantitativen Ausspülen des mehr oder weniger viscösen Macerats größer Flüssigkeitsmengen erforderlich sind.

Harpuder wendet ein hauptsächlich chemisches Macerationsverfahren an Er kocht die vorher in der Fleischhackmaschine zerkleinerten Organe ca. 2 Stunde mit Rückflußkühler in 3 proz. Schwefelsäure. Bei dieser Prozedur entstehen au dem Eiweiß reichlich Peptone und Peptide, die mit den üblichen Enteiweißungs methoden nicht zu beseitigen sind und noch eine besondere Fällung erfordern.

Ich wendete ein kombiniertes Verfahren zur Maceration an, das im Prinzi darauf beruht, daß die meisten Gewebe durch kurzes Kochen in stark verdünnte Schwefelsäure eine weiche Konsistenz bekommen. Sie lassen sich dann leich zerreiben, und die so entstandenen Partikel werden durch nochmaliges länger Kochen in derselben Schwefelsäure vollkommen maceriert. Der Vorteil bei diese Methode ist der, daß die Säurekonzentration so schwach gewählt werden kan daß die störende Bildung von Peptonen und Peptiden fast ausbleibt, und daß di Maceration in kurzer Zeit beendet ist.

*) Mikroskopisch zahlreiche Bakterien.

Methoden der Enteiweißung.

In dem eiweißhaltigen Macerat läßt sich die Ū nicht ohne weiteres isolieren oder direkt bestimmen, da alle Fällungsmittel für Ū oder die zur Colorimetrie nötige P-W-Säure das Eiweiß gleichzeitig fällen, und es ist deshalb nötig, das Macerat vorher zu enteiweißen.

Gudzent und *Keeser* enteiweißen mit Uranylacetat, *Harpuder* zunächst ebenfalls, darauf fällt er die in Lösung verbliebenen Produkte der Säurehydrolyse mit P-W-Säure in Gegenwart von HCl.

Harpuder legt bei der Uranylfällung Wert auf die Austastung der optimalen Menge Uranylacetat, da er annimmt, daß ein geringer Überschuß des Fällungsmittels zur positiven Ladung des Niederschlages und ein größerer Überschuß zur Lösung der Fällung führe. Die hierbei entstehenden positiv geladenen Suspensionskolloide sollen angeblich größere Mengen Ū adsorbieren und dadurch einen beträchtlichen Fehler bei der Ū-Bestimmung verursachen.

Um den quantitativen Mechanismus dieser Fehlerquelle zu studieren, stellte ich folgende Versuchsreihe an: Gleiche Mengen desselben Macerats wurden mit verschiedenen Mengen Uranylacetat enteiweißt und die Ū nach der von *Harpuder* für Blut angegebenen Methode bestimmt. Es ergab sich, daß dieser Fehler selbst bei mehrfachem Überschuß vom Fällungsmittel, wie es bei der praktischen Ausführung der Methode kaum vorkommen wird, keinen nennenswerten Einfluß auf das Endresultat hatte. Viel größer war dagegen der Fehler, wenn zu wenig Uranylacetat zur Enteiweißung verwendet wurde.

Tabelle 2. *Einfluß verschiedener Mengen von Uranylacetat auf das Resultat der Ū-Bestimmung.*

U—Acetat ccm	Macerat I mg % Ū	Macerat II mg % Ū	Macerat III Spur
0,25	0,1	0,1	—
0,50	0,3	0,5	0,2
1,0	1,1	1,5	0,5
2,0	1,7	2,4	1,2
4,0*)	1,9*)	2,8*)	1,7*)
8,0	1,9	2,7	1,6
16,0	1,8	2,7	1,5
32,0	1,7	2,5	1,5

Je 100 ccm desselben Macerats (= 10 g Muskel) + 10proz. Lösung von Uranylacetat. Ū-Bestimmung nach *Harpuder*.

Bei der Ausführung der Enteiweißung läßt sich der optimale Zusatz ohne besondere Eiweißprobe daran annähernd feststellen, daß das Filtrat gegen weißen Hintergrund den typisch gelb-grün fluorescierenden Farbton der Uranylsalzlösungen eben erkennen läßt.

Harpuder fällt die in Lösung verbliebenen Peptone mit P-W-Säure in Gegenwart von HCl. Das Filtrat wird vorher stark verdünnt; nach der Fällung wird etwa überschüssige P-W-Säure durch Zusatz von salzsaurem Chinin gebunden.

Wiechowsky und *Bass*[12]) haben angegeben, daß unter diesen Vorsichtsmaßregeln die Peptone zwar ausgeflockt würden, die Ū aber, die mit dem Fällungsmittel bei genügender Konzentration als unlöslicher Niederschlag ausfällt, im

*) = Filtrat eiweißfrei.

Filtrat bliebe. Ich konnte nirgends Angaben darüber finden, bis zu welcher Ū-Konzentration diese Methode noch anwendbar ist und wie sich die Ū bei gleichzeitiger Ausfällung von Peptonen verhält. Jedenfalls ergaben sich bei der Anwendung dieses Verfahrens so häufige und unregelmäßige Fehler, daß ich mich mit der einfachen Uranyl-Enteiweißung begnügte, die in Kontrollversuchen bessere Werte ergab.

Bei der von mir ausgearbeiteten Methode benutzte ich die Enteiweißung mit Wolframsäure. Im Macerat ist Schwefelsäure vorhanden; diese setzt beim Zusatz von Natriumwolframat-Lösung Wolframsäure in Freiheit, wodurch die Koagulation bewirkt wird. Das Eiweiß fällt in großen Flocken aus, die sich schnell zusammenballen, und das Filtrat ist klar weiß im Gegensatz zu dem noch oft organische Farbstoffe enthaltenden Uranylfiltrat.

Um schnell arbeiten zu können und das zeitraubende Auswaschen des Eiweißniederschlages und vollständiges Abtropfen des Filters zu ersparen, ohne jedoch die Genauigkeit der Untersuchung herabzusetzen, verfuhr ich folgendermaßen

Vor der Filtration wird die gesamte Flüssigkeitsmenge = m gemessen. Nachdem eine zur Untersuchung genügende Menge Filtrat durchgelaufen ist, wird diese ebenfalls gemessen = f und aus dem Verhältnis m : f später die im gesamten Macerat vorhandene Ū-Menge ermittelt. Wenn hierbei das Volumen des nicht Ū-haltigen Niederschlages vernachlässigt wird, so ist das kein Fehler, weil das scheinbar große Volumen des Niederschlages nur durch Zurückhalten der flüssigen Phase zwischen den festen Partikeln bedingt wird und das wirkliche Volumen sehr klein ist.

Ū-Fällung und Colorimetrie.

Nur bei neutraler Reaktion erfolgt die Fällung der schwach konzentrierten Ū als Schwermetallverbindung quantitativ, bei ausgesprochen saurer oder alkalische Reaktion bleibt ein mehr oder weniger großer Teil der Ū in Lösung und kann nich gefällt werden. Man neutralisiert das abgekühlte Enteiweißungsfiltrat gegen Lackmus. Temperaturfehler und Salzfehler des Indikators brauchen nicht berücksichtigt zu werden, wie überhaupt die Einhaltung einer eng begrenzten *p* nicht streng erforderlich ist.

Die Ū und ihre Salze reduzieren P-W-Säure, dabei entsteht eine nicht nähe bekannte Verbindung von blauer Farbe. Aus dem Vergleich der Farbintensitä zweier Ū-Lösungen, von denen die eine bekannten, die andere unbekannten Ū-Gehalt hat, läßt sich letzterer berechnen. Außer der Ū reduzieren noch eine Reih von organischen Verbindungen, die teils im Blut, teils im Gewebe vorkommen in meist geringem Maße die P-W-Säure, wie Adenin, Guanin, Xanthin, die Nucleoside, Glykogen, Kreatin, Kreatinin und die organischen Phenole. Um den Einflu dieser Substanzen und anderer, etwa noch unbekannter auf das Resultat de colorimetrischen Bestimmung auszuschließen, fällt man die Ū als spezifisch Schwermetallverbindung.

Harpuder fällt die Ū zusammen mit Zinkcarbonat und Zinkhydroxyd al Zn-Verbindung. Nach Lösung des Zn-Niederschlages in NaCN wird colorimetrier Pro Versuch werden im ganzen 4 ccm 10 proz. Natriumcyanidlösung gebrauch Bei Anwendung dieser erheblichen Mengen von NaCN ist in der Colorimeter flüssigkeit freie HCN in solchen Mengen enthalten und es entsteht ein dera intensiver Geruch nach Blausäure, daß das Arbeiten nur unter gewissen Kautele möglich ist. Bei größeren Versuchsreihen beobachtete ich an Personen, die i gleichen Raume beschäftigt waren, häufig leichte Vergiftungserscheinungen durc die HCN-Dämpfe, die sich in Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und sogar Kollap zuständen äußerten, und auch ich selbst verspürte, besonders bei der Colorimetri die sich schlecht unter einem Abzug durchführen läßt, die unangenehme Einwirkun

der HCN-Dämpfe. Eine suggestive Beeinflussung des Personals kann ich ausschließen, da es über die Verwendung und Wirkung von HCN-haltigen Substanzen nicht informiert war. Aus diesem Grunde gab ich die Durchführung größerer Versuchsreihen mit der Harpuderschen Methode auf und verwendete sie nur bei Untersuchungen, wo die anderen Methoden nicht so geeignet waren, wie weiter unten ausgeführt wird.

Bei der eigenen Methodik wird die $\overline{U}$ zusammen mit den Chloriden als Silbersalz gefällt. Am besten fällt man in Spitzgläsern. Der Niederschlag sedimentiert sehr schnell und die $\overline{U}$ fällt schon beim Zusatz der ersten Tropfen Silberlösung quantitativ aus. Die überstehende Flüssigkeit läßt sich bequem mit einer Wasserstrahlpumpe vom Niederschlag absaugen.

Zur Colorimetrie wird die U durch $^{n}/_{10}$-HCl in Freiheit gesetzt. Die Colorimeterflüssigkeit zeichnet sich durch große Farbreinheit aus, und da zur Untersuchung nur 1 ccm 5proz. NaCN-Lösung benötigt werden, treten keine gesundheitlichen Schädigungen auf.

Das Ausfallen des AgCl + Ag-U-Niederschlages gelingt aus noch nicht näher untersuchten Ursachen bei der Analyse von *Knorpel* und *Knochen* nicht sofort, sondern erst nach langem Stehen. Deshalb verwendet man dann besser die von *Harpuder* angegebene Methode mit der Modifikation, daß man nur Spuren von Uranylacetat und keine P.-W-Säure zur Enteiweißung nimmt.

Gudzent und *Keeser* colorimetrierten bei ihrer Methode direkt im Enteiweißungsfiltrat, also ohne Fällung einer spezifischen U-Schwermetallverbindung, indem sie die Methode von *Maase-Zondek* benutzten.

Bei der Colorimetrie bediente ich mich des von *Dubosque* angegebenen Apparates. Hat man nur mit Uranylacetat enteiweißt und die $\overline{U}$ als Zn-Salz gefällt, so enthält die Colorimeterflüssigkeit nicht selten störende Beimengungen organischer Farbstoffe, welche die exakte Ablesung erschweren. Man kann sich dann die Colorimetrie erleichtern, indem man ein komplementär gefärbtes Gelbfilter mit leichter Orangetönung verwendet, dadurch erscheint die Differenz der blauen Farbintensität dem Auge als Differenz der Lichtintensität.

Da die Färbung der Lösung oder genauer die Helligkeitsverminderung und Farbe des Lichtes durch das Absorptionsspektrum der Colorimeterflüssigkeit nicht proportional dem $\overline{U}$-Gehalt der Flüssigkeit erfolgt, sondern bei wachsender $\overline{U}$-Konzentration langsamer zunimmt, so empfiehlt es sich, die Stärke der Vergleichslösung nicht über 1 mg-% zu wählen und mehrere Vergleichslösungen mit fallenden und nicht zu großen Konzentrazionsdifferenzen bei der Colorimetrie zu verwenden.

Benutzt man eine Standardlösung von $\overline{U}$ in primärem und sekundärem Natriumphosphat oder in Lithiumcarbonat — letztere zersetzt sich besonders schnell — so kann man die Konzentration bequem mit der von *Flatow*[12]) angegebenen titrimetrischen Methode kontrollieren. Im allgemeinen ist es nötig, die Stammlösung der $\overline{U}$ in dem Phosphatgemisch oder in Natriumsulfit jede Woche zu erneuern, und die Lithiumcarbonatlösung erst kurz vor Gebrauch herzustellen. Es ist selbstverständlich, daß man chemische, bakterielle und photodynamische Einwirkungen von diesen Lösungen fernhält.

Spezielles zur Methodik.

Über die von *Gudzent* und von *Harpuder* angewandte Methodik finden sich nähere Angaben in der schon erwähnten Literatur. Es sei hier nur kurz das Prinzip des Analysenganges zusammengestellt.

Methode von Gudzent.

Maceration: Durch Zerreiben mit Sand.

Eiweißfällung: Mit Uranylacetat.

Ū-Bestimmung: Direkt im Enteiweißungsfiltrat nach *Maase-Zondek*.

Methode von Harpuder.

Maceration: Zerkleinern in der Fleischhackmaschine und 2stündiges Kochen in 3proz. Schwefelsäure.

Enteiweißung: 1. Mit Uranylacetat in Gegenwart von Amylalkohol oder Aceton. 2. Mit P-W-Säure + HCl.

Ū-Fällung: Als Zinkverbindung.

Colorimetrie: Nach Lösen des Zn-Niederschlages in NaCN mit P-W-Säure.

Eigene Methode.

Maceration.

Das Gewebe wird zuerst mit Hilfe von Schere, Messer und Pinzette, bei größeren Stücken Untersuchungsmaterial auch mit der Fleischhackmaschine in kleine Teile geschnitten.

Man trägt dann 5—30g Organ, je nach dem zu erwartenden Ū-Gehalt, in ein Becherglas ein und gibt auf 10g Organ 15—20ccm $^1/_1$n-Schwefelsäure hinzu. Enthält das Gewebe mehr bindegewebigen Anteil, so nimmt man mehr Schwefelsäure und verdünnt auf das 2—4fache mit Aqua dest., bei eiweißreicheren weichen Organen nimmt man weniger Schwefelsäure-Lösung und verdünnt 6—10fach. Nun läßt man unter ungefährer Konstanthaltung des Volumens ca. $^1/_4$ Stunde kochen, so lange, bis das Gewebe eine weiche Konsistenz angenommen hat. Dann gießt man die überstehende Flüssigkeit in ein anderes Gefäß ab, und die zurückbleibenden Gewebestückchen lassen sich nun leicht zu einer feinen breiigen Masse zerreiben, entweder im Becherglas mit einem am unteren Ende scharf U-förmig zurückgebogenen kräftigen Glasstab oder in der Reibschale.

Danach wird Flüssigkeit und Macerat unter Nachspülen von Wasser wieder in ein Becherglas oder besser in einen Kjeldahl-Kolben gebracht, und unter Zusatz einiger Glasperlen ca. $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden stark gekocht, wobei die verdampfte Flüssigkeit von Zeit zu Zeit erneuert wird. Man erhält so eine viscöse, trübe Flüssigkeit, in der sich nur noch wenige feine, mikroskopisch strukturlose Partikelchen befinden.

Bei stark bindegewebigen Organen, wie Haut, Blutgefäßen oder Sehnen, ist eine besonders feine vorhergehende mechanische Zerkleinerung des Gewebes und eine längere Kochzeit erforderlich. Man kann die Maceration beschleunigen, indem man vorher das Gewebe in flüssiger Luft oder Kohlensäureschnee spröde frieren läßt und in gekühlter Reib-

schale zerpulvert, oder indem man beim Kochen noch stärkere Säurekonzentrationen nimmt, bis etwa 8%; besonders wenn die Gewebe wenig hochdifferenzierte Eiweißsubstanzen enthalten, kann man dieses Verfahren unbedenklich einschlagen.

Enteiweißung.

Vor der Enteiweißung läßt man das Macerat etwas abkühlen und gibt dann einige Tropfen Oktylalkohol hinzu.

Man setzt auf 10 g eiweißreichen Organes wie z. B. Muskel und Drüsen, etwa 10 ccm 10 proz. Natriumwolframatlösung unter langsamem Tropfen und stetem Umrühren hinzu. Enthält das Organ weniger Eiweißsubstanzen wie Darm und Blutgefäße, so nimmt man weniger Wolframat-Lösung, im allgemeinen soviel, bis einige Tropfen Fällungsmittel im Enteiweißungsfiltrat keinen Niederschlag mehr geben. Sollte die Enteiweißung nicht ganz vollkommen sein, so ergibt das keine Fehlerquelle.

Nun mißt man die gesamte Flüssigkeitsmenge = m und gibt auf ein grobes Filter. Sobald man genügend Filtrat hat, und die Flüssigkeit nur noch langsam tropft, mißt man die Menge des Filtrats = f. Letzteres wird zur weiteren Untersuchung verwendet.

Das inzwischen auf Zimmertemperatur abgekühlte Filtrat bringt man in ein Spitzglas und neutralisiert gegen Lackmus unter Zusatz von ca. 10 proz. Natriumcarbonatlösung.

Nun setzt man etwa 8 ccm einer 5 proz. Lösung von Silberlactat hinzu. Es bildet sich ein Niederschlag, der bald großflockig wird und schnell zu Boden sinkt. Er enthält die $\bar{U}$ zusammen mit den Chloriden.

Die Silberlactatlösung stellt man am besten folgendermaßen her: Auf je 70 ccm Aqua dest. gibt man 5 g Argentum lacticum und 5 g Milchsäure und kocht, bis die Flüssigkeit klar wird. Nun läßt man abkühlen und setzt so lange vorsichtig starke Natronlauge hinzu, bis eben ein geringer brauner Niederschlag von braunem Silberoxyd bleibt. Man füllt auf 100 ccm auf, filtriert und bewahrt in brauner Flasche auf.

Aus dem Spitzglas saugt man mit der Wasserstrahlpumpe die obenstehende klare Flüssigkeit vom Niederschlage ab und überführt diesen unter Aufwirbeln und Nachspülen mit Aqua dest. in ein passendes Zentrifugenglas.

Die Analyse geht nun genau nach dem von *Folin* und *Wu*[11]) angegebenen Verfahren weiter vonstatten: Zentrifugieren, Abgießen der überstehenden Flüssigkeit, Aufwirbeln und Lösen des $\bar{U}$-haltigen Niederschlages, bzw. der $\bar{U}$-Ag-haltigen Verbindung in Salzsäure + Kochsalzlösung und Bestimmung der freigesetzten $\bar{U}$ mit Hilfe des Folinschen Harnsäurereagens.

Prüfung der Methode.

Die Prüfung der Exaktheit der Methodik ist ein wichtiges Kriterium für ihre Verwendbarkeit. Das Prinzip der Prüfung besteht darin, daß man zu gleichen Teilen desselben Organmacerats verschiedene und bekannte Mengen von Ū zusetzt, dann die colorimetrische Bestimmung ausführt und aus deren Resultat berechnet, wieviel von der zugesetzten Ū-Menge wiedergefunden ist. Als Ū-Zusatzlösung benutzt man am besten eine frisch bereitete Lösung von Ū in Lithiumcarbonat.

Tabelle 3.
Bestimmung des durchschnittlichen Fehlers der eigenen Methode.
Zu je 50 ccm (= 10 g Organ) von demselben Macerat:

Zugesetzt mg Ū	Vers. I gefunden Leber %	Vers. II gefunden Muskel %	Vers. III gefunden Muskel %	Vers. IV gefunden Lunge %
0,0	0,429	0,22	0,18	0,28
0,1	0,512 = 96	0,32 = 100	0,27 = 96	0,38 = 100
0,2	0,602 = 95	0,41 = 98	0,38 = 100	0,49 = 102
0,4	0,84 = 101	0,55 = 89	0,50 = 86	0,66 = 97
0,7	1,04 = 92	0,87 = 95	0,82 = 93	0,92 = 94
1,0	1,31 = 92	—	1,04 = 88	1,19 = 93

Bei der Prüfung der Leistungsfähigkeit der von mir benutzten Methode ergibt sich also, daß durchschnittlich 90—95% der zugesetzten Ū wiedergefunden wurde; der größte Verlust betrug etwa 14%.

Vergleicht man diesen durchschnittlichen Fehler mit den Angaben, die *Harpuder* über die Exaktheit der zur Zeit im klinischen Laboratorium gebräuchlichsten colorimetrischen Methoden der Ū-Bestimmung macht[13]), so erscheint dieser Fehler sehr gering und die Methode für die Organuntersuchungen durchaus geeignet.

Befunde an Leichenorganen.

In der unten wiedergegebenen Tabelle stelle ich die mit dieser Methode gefundenen Ū-Werte an menschlichen Leichenorganen zusammen. Nur die Untersuchung von Knorpel und Knochen erfolgte mit der von *Harpuder* angegebenen Methode.

In jedem Falle wurde die Füllung des Darmkanals notiert, um den etwaigen Einfluß auf die Organe des Verdauungstraktus zu beobachten. Der Dünndarm wurde im Bereich des Ileum untersucht. Es zeigt sich eine Abhängigkeit des Ū-Gehaltes von seiner Füllung. Ebenso ist die Ū-Konzentration der Leber in gewissen Grenzen von dem Füllungszustand des Darmes abhängig.

Tabelle 4. *Untersuchungen an menschlichen Leichenorganen.*

Diagnose	Alter	Geschlecht	Darm	Gehirn	Haut	Knorpel	Leber	Lunge	Milz	Muskeln	Niere	Pankreas	Bemerkungen
rblutung . . .	27	F	—m	2,0	—	—	5,1	2,3	3,2	2,0	3,6	—	
ämie	56	M	—m	3,1	3,5	1,3mg	5,6	3,9	4,8	3,7	7,8	6,1	
oplex.	71	M	—g	0,7	—	0,61	7,3	3,2	3,8	1,7	4,1	3,4	
c. pm.	28	F	—l	0,8	1,6	—	4,3*)	8,1	5,2*)	2,1	5,2*)	7,1	*) Amyloid
arlat.	1	F	—l	1,9	—	0,16	2,4	—	6,7	2,4	12,8	—	Gehirn, weiß 0,3
rn. Anämie . .	32	M	—m	0,4	0,3	0,48	6,1	3,1	—	0,7	2,8	—	
ening. Tbc. . .	11	F	—g	0,3	2,8	0,31	7,4	4,9	6,9	3,1	8,1	—	Knochen 0,3
arlat.	10	F	—g	0,3	—	—	8,1	11,4	9,7	1,9	7,5	—	Seps. Pneumonie
ber Ca.	57	M	—g	0,6	—	—	8,0*)	3,2	3,2	1,4	2,8	—	*) Norm. Gewebe
ritonitis	36	F	2,1 m	0,7	—	—	7,8	3,8	7,1	2,8	5,4	—	Coli-Peritonit.
iliar-Tbc. . . .	1	M	—g	2,3	—	—	7,1	6,3	5,4	1,1	4,2	—	Hoden . . . 2,3
yodegen. Cord.	59	M	5,1 g	0,8	2,5	1,36	—	1,4	3,2	1,4	4,7	—	Knochen . . 0,2
-Vent.	56	M	0,81	—	2,2	0,99	3,8	2,7	2,9	1,1	3,2	4,1	Blut 1,2
rm Tbc. . . .	30	M	0,91	1,1	2,8	—	4,9	4,8	—	3,2	4,3	—	Hoden . . . 1,3 Herz 2,8
in. Muskel-Atrophie . . .	31	F	3,6 g	—	—	—	5,7	4,6	4,2	1,8	—	—	Herz 1,5
sedow	25	F	—g	—	4,2	—	7,3	2,3	0,9	1,2	4,2	—	Herz . . . . 2,0 Blut 2,9
m. Cerebr. . .	47	M	2,0 g	—	1,5	0,28	3,8	4,7	5,3	0,9	3,8	4,8	Knochen . . 0,2 Galle 2,7
ening. epid. . .	34	M	0,91	—	1,1	—	2,9	2,2	3,9	3,3	4,9	5,6	
eumonie . . .	37	M	5,2 g	—	2,3	0,07	6,8	6,6	7,2	3,8	7,4	7,0	Knochen . . 0,15 Blut 3,9
c. pulm. . . .	34	F	1,31	1,0	2,1	0,05	5,7	—	8,2	2,4	8,5	—	Milz Amyl. Blut . . . 4,1
eumonie . . .	63	M	1,7 m	—	1,9	1,42	4,2	3,8	4,0	2,1	4,4	—	
abetes	50	M	—l	—	0,8	1,64*)	3,9	5,7	4,3	1,3	7,3	—	*) Oberfläche. Tiefe 0.24-mg
rm Ca.	75	M	—l	1,4	1,9	—	4,5	2,6	—	1,8	3,1	—	Magenwand = 1,5
m. Cerebr. . .	26	M	4,1 g	0,9	1,2	—	4,8	4,5	—	2,5	5,3	4,4	Knochen . . 1,8 Vene . . . . 1,9 Arterie . . . 2,8
ritonit.	57	M	—	1,8	—	0,73	5,0	—	4,8	—	—	3,7	Arterie . . . 3,0 Vene . . . . 1,2 Nerv 0,6

ann; F = Frau; U in mg-%; — = nicht untersucht; Darm: g = gefüllt, l = leer, m = mäßig ; Untersuchungen am Knorpel mit Harpuderscher Methode, an den übrigen Geweben nach eigener Methode.

Bemerkungen zu Tabelle 4.

Es ergeben sich also die Werte für:

Darm	zwischen	0,8 — 5,2	mg-%
Gehirn	„	0,3 — 3,1	„
Haut	„	0,3 — 4,2	„
Knorpel	„	0,05— 1,64	mg absolut
Leber	„	2,4 — 8,1	mg-%
Lunge	„	1,4 —11,4	„
Milz	„	0,9 — 9,7	„
Muskel	„	0,7 — 3,8	„
Niere	„	2,8 —12,8	„
Pankreas	„	3,4 — 7,1	„

Im Gehirn, Milz und Pankreas kann ich die von *Gudzent* gefundenen Werte nicht bestätigen, bessere Übereinstimmung besteht in den Befunden an Muskel, Niere und Lunge. Von Interesse sind die Werte in Knorpel. Untersucht wurde die untere Gelenkfläche des Femur. Mehrfache Versuche ergaben, daß die Hauptmenge der Ū in der *Oberfläche* des Knorpels enthalten ist, während nach der *Tiefe* zu ihre Konzentration schnell abnimmt. Von einer Wägung der Knorpelsubstanz und Berechnung der gefundenen Ū-Menge auf 100 g wurde abgesehen und die Zahl gibt den absoluten Ū-Gehalt der Knorpeloberfläche an. Im Knochen ist der Ū-Gehalt sehr gering, und zur Untersuchung fällt man die reichlichen Kalksalze, die den Gang der Analyse stören würden, als Calciumsulfat.

Erhebliche Schwankungen des Ū-Gehaltes werden in sämtlichen drüsigen Organen gefunden. Sie sind teilweise durch den Verdauungsmechanismus, teilweise durch den Einfluß der jeweiligen Erkrankung auf die Funktion der Organe verursacht, und schließlich läßt sich die Wirkung der Medikamente, die vor dem Exitus gegeben wurden, nicht immer übersehen.

In keinem Falle konnte ich einen Ū-Wert finden, der über dem stabilen Sättigungswert der Harnsäure liegt.

Vergleiche ich die Werte, die *Gudzent* und *Keeser* bei ihren Untersuchungen fanden, mit den meinigen, so läßt sich feststellen, daß sie im großen und ganzen im gleichen Zahlenbereich liegen. Wenn ich bei Gehirn, Milz und Pankreas niedrigere Werte fand, so mag das an den veränderten Versuchsbedingungen liegen; darüber werden neuere Untersuchungen Aufschluß geben.

Ich vermag die gegen die Methode und Resultate *Gudzents* und *Keesers* erhobenen Bedenken durch meine Untersuchungen nicht zu bestätigen, und so bleibt die praktische Bedeutung der Arbeit dieser Autoren bestehen.

Am Ende meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *Gudzent* meinen Dank für die Überlassung des Themas und seine mannigfache liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit auszusprechen.

Literatur.

[1]) *Garrod*, Die Natur und Behandlung der Gicht. Übersetzt von Eisenmann. Würzburg 1861. — [2]) Liebigs Ann. d. Chem. **99**, 291 u. 304. — [3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**. — [4]) Chem. Zentralbl. **2**, 1273. 1898. — [5]) Chem. Zentralbl. **1**, 1578. 1912. — [6]) Chem. Zentralbl. **1**, 714. 1916. — [7]) Chem. Zentralbl. **1**, 788. 1917. — [8]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **99**. — [9]) *Schittenhelm* und *Harpuder*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**. — [10]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**. — [11]) *Pincussen, L.*, Mikromethodik. Leipzig 1925. — [12]) Münch. med. Wochenschr. 1926, H. 2. — [13]) *Harpuder* und *Mond*, Brauchbarkeit der colorimetrischen Methoden. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**. — [14]) *Gudzent*, Das Harnsäureproblem in der Medizin. Zeitschr. f. klin. Med. **99**. — [15]) *Gudzent*, *Wille* und *Keeser*, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Gicht. Zeitschr. f. klin. Med. **90**. — [16]) *Ebstein*, Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden: Bergmann 1882. — [17]) *Oppenheimer*, Handbuch der Biochemie. Bd. I u. VIII. Jena: Fischer 1925.

Über das Wesen akut auftretender Erytheme mit besonderer Berücksichtigung von Arsenschädigungen der Haut.

Von
Priv.-Doz. Dr. **Ernst Friedrich Müller,**
Assistent der medizinischen Universitätspoliklinik in Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. *H. Schottmüller*).

(Eingegangen am 14. Oktober 1926.)

Die klinische Beobachtung von Veränderungen an der Haut im Verlauf von Allgemeinerkrankungen und ihre Verwertung für das Verständnis von Vorgängen, die gleichzeitig den Gesamtorganismus betreffen, leidet ganz besonders darunter, daß wir noch nicht imstande sind, beim Auftreten klinischer Krankheitserscheinungen an großen Teilen der Haut oder am gesamten Hautorgan auf die Funktionsschädigung zu schließen, die damit für die Haut und den Hautstoffwechsel verbunden ist. Zu denken ist dabei in erster Linie an plötzlich eintretende Erytheme und Exantheme flüchtiger oder dauernder Art, weiterhin an Erscheinungen von Resistenzschwäche, wie wir sie beim Diabetes, wahrscheinlich auch beim Ekzem und anderen Hautkrankheiten vor uns haben.

I.

Die Frage einer Änderung bzw. Einschränkung von wichtigen Hautfunktionen bei derartigen klinischen Erscheinungen am Hautorgan trat für uns besonders in den Vordergrund, als es uns gelang nachzuweisen, daß das Hautgefäßsystem als Teil des Gefäßsystems der gesamten Peripherie durch eine gemeinsame vegetative Steuerung mit dem Gefäßsystem des Splanchnicusgebietes eng verbunden ist.

So konnte in gemeinsam mit *W. F. Petersen* durchgeführten Arbeiten gezeigt werden, daß unter normalen Verhältnissen, wie unter fast allen uns bekannten krankhaften Vorgängen im Körper ein Gleichgewichtszustand zwischen Peripherie und Splanchnicusgebiet in dem Sinne aktiv aufrecht gehalten wird, daß beide Gebiete sich durch entgegengesetzt gerichtete Tonusänderungen stets genau aufeinander einstellen[1]), d. h. das Kaliber der Gefäße, die sich, wenn auch in geringen Grenzen, dauernd in einer physiologischen Unruhe befinden, wird in seiner Gesamtheit durch entgegengesetzt gerichtete Impulse auf Peripherie und Splanchnicusgebiet stets so ausgeglichen, daß das Gesamt

volumen dauernd als ungefähr gleich angenommen werden kann. Durch Untersuchungen im Peptonschock (mit extrem kontrahierten Gefäßen der Peripherie und extrem erweiterten des Splanchnicusgebietes) und im Insulinschock (bei dem die Verhältnisse umgekehrt liegen) konnte weiter gezeigt werden, daß diese gemeinsame Steuerung auch beim Eintritt starker Reaktionen am Vasomotorensystem unverändert weiter besteht.

Die gleichen Untersuchungen führten zu der im einzelnen noch nicht mitgeteilten Feststellung, daß während der gleichen Schockzustände und bei weniger intensiven Änderungen in der Innervation der beiden Gruppen mit der Änderung am Gefäßtonus der beiden Gebiete nicht nur Permeabilitätsunterschiede, Änderungen in der Leukocytenverteilung, sowie in der Verteilung der Elektrolyte, der Serumeiweiße und der H-Ionenkonzentration auftreten, sondern es fand sich auch, daß wesentliche Organfunktionen mit der feststellbaren, ,,sympathischen", vasoconstrictorischen Reaktion abnahmen, während an den Organen mit gleichzeitig vasodilatatorischer, ,,parasympathischer" Gefäßreaktion spezifische Organfunktionen sich steigerten, Leistungen und Leistungsprodukte zunahmen (letztere allerdings nur so lange, als die Organe an sich ungeschädigt waren). Diese Befunde hatten zu der Annahme Anlaß gegeben, daß die gemeinsame vegetative Steuerung dieser Organgruppen durch die Beeinflussung des Gewebstonus auch die Arbeitsleistung der beiden Organgruppen in gewissem Sinne während solcher, den Gesamtkörper betreffender Reaktionen aufeinander einstelle, so daß selbst unter Reizzuständen (oder vielleicht gerade dann) Leistungseinschränkung bzw. Leistungssteigerung sich bis zu einem gewissen Grade gegenseitig ausglichen. Dabei haben die bisher in dieser Richtung durchgeführten Untersuchungen zusammen mit den auf diesem Gebiete bereits bekannten Tatsachen zu folgender Ansicht geführt:

Die einzelnen Organe besitzen, etwa entsprechend dem Herzen, eine eigene autonome Regulierung ihrer Funktionen, die, wie bekannt, am überlebenden Organ, unter geeigneten Bedingungen sogar noch an Teilen desselben festgestellt werden können. Sie können sich deshalb mit ihrer spezifischen Organfunktion so lange an örtliche Reize anpassen oder — was wohl prinzipiell das gleiche ist — die für den Gesamtkörper notwendigen physiologischen Leistungen erfüllen (Magenverdauung, Leberfunktion, Herztätigkeit), als eine gewisse Tonus-Mittellage der Einzelorgane, die von dem übergeordneten vegetativen System aufrecht erhalten und reguliert wird, unverändert ist. Wird jedoch, aus uns noch unbekannten Gründen, der gewöhnlich bestehende Gleichgewichtszustand aus einer normalen Mittellage aller Organe in eine Einstellung übergeführt, in der gleichzeitig z. B. stark ,,sympathische" Impulse auf die Peripherie und ,,parasympathische" auf das Splanchnicusgebiet aus-

geübt werden, so ist es verständlich, daß nun jene Grenzen deutlich werden, an die die autonom regulierte Leistung der einzelnen Organe gebunden ist. So kann während extrem „sympathischer" Impulse auf die Peripherie keine mit Gefäßerweiterung vor sich gehende Wasserabgabe durch die an sich ungeschädigte Haut geleistet werden. In gleicher Weise kann der an sich voll funktionsfähige Magen (wie wir aus eingehenden Untersuchungen mit *W. F. Petersen* wissen) während extrem „parasympathischer" Impulse auf das Splanchnicusgebiet keine Kontraktionen zustande bringen[2]). Im Gegenteil werden bestehende Kontraktionen durch den Eintritt solcher Allgemeinreaktionen vom Typ des Peptonschocks sofort unterbrochen. Zu unterscheiden sind davon unspezifische Gewebsreaktionen, wie Entzündung usw., die allen Geweben gleichartig sind, und deren Zustandekommen auch an überlebenden Geweben noch nicht einwandfrei feststeht [*Dormanns*[3]) Nachprüfung der *Krakow*schen Versuche[4])].

Solche allgemeinen vegetativen Reaktionen und ihre Folgen auf die Einzelorgane lassen sich besonders deutlich z. B. beim Schüttelfrost, die entgegengesetzte Einstellung beim Insulinschock demonstrieren[5]). Beide Organgruppen kehren schließlich, d. h. nach Aufhören des ursprünglichen Reizes, auf den hin diese Umstellung im Tonus stattfand, wieder in ihre normale Funktionslage zurück, und es ist damit gezeigt, daß ihre vorübergehende, einseitige Tonusumstellung als Reaktion auf einen irgendwo im Organismus entstehenden Reiz hin zustande kam, daß aber die beiden Organgruppen selbst weder in ihren Einzelfunktionen, noch in ihren physiologischen Zusammenhängen untereinander oder zu anderen gelitten haben.

An der Haut werden solche Funktionseinschränkungen bzw. Steigerungen sowohl klinisch wie experimentell nachweisbar. So ist während des Schüttelfrostes unter gleichzeitiger Vasoconstriction die physiologische Funktion der Wärmeabgabe in der Haut als solche stark eingeschränkt. Das Hautorgan steht gleichsam als völlig gesundes Organ unter der Fessel einer von fernher über das vegetative System zustande kommenden einseitigen Wirkung und beginnt sofort wieder physiologisch und in jedem Augenblick dem Bedarf angepaßt zu arbeiten, und zwar unter Umständen bis zur Höchstgrenze der Arbeitsleistung, wenn diese Fessel, die „vegetativ" veranlaßte und festgehaltene Kontraktionseinstellung, nachläßt. Ist im Insulinschock eine vegetativ nervöse Erregung auf das Hautorgan in entgegengesetzter Richtung wirksam so wird damit das Hautorgan zwangsweise unter gefäßerweiternde Impulse gestellt und damit eine besonders intensive Wärmeabgabe veranlaßt. Nach Ablauf des Insulinschocks, etwa infolge von Zuckergaben, nimmt die Haut die Regulation durch genau angepaßte Wärmeabgabe wieder auf, weil mit der Beseitigung der Ursache (hier de

Glykogenarmut der Leber) diese zwangsläufige, vegetativ bedingte Tonuseinstellung aufhört[6]). Dabei bleibt die Frage offen, ob bei längerem Bestehen solcher autonom bedingter, veränderter Tonuseinstellung das Hautorgan als solches, d. h. in seiner, in der Haut selbst liegenden und kontrollierten Funktionsfähigkeit leidet.

Wir erwähnen diese beiden extremen Tonusänderungen der Haut im Schüttelfrost bzw. im experimentellen Pepton- und im Insulinschock, weil sie *ohne krankhafte Erscheinungen am Hautorgan* selbst ablaufen. Sie sind deshalb als Zustände höchster oder niedrigster Leistung aufzufassen und direkt abhängig von einer bestimmten Einstellung des vegetativen Nervensystems, dem die Haut in Tonus und Funktion zwangsläufig folgt. Wichtig ist, daß beide Grenzzustände keine Schädigung oder Störung des Hautstoffwechsels, sondern nur eine in normalen Grenzen verlaufende, besonders intensive Tonusänderung des gesamten Hautorgans und damit, wenn das Hautorgan gesund ist, eine Steigerung oder Einschränkung des Funktionszustandes der Haut darstellen. Es ist damit nicht gesagt, daß diese Innervationsimpulse auf die Haut, die die jeweilige Tonuseinstellung bedingen, dieselben sind, die z. B. die Wärmeabgabe direkt zustande bringen. Es ist vielmehr durchaus möglich, daß die spezifischen Hautleistungen in der Haut selbst „autonom" zustande kommen, jedoch bei bestimmter Tonuseinstellung, die durch übergeordnete, vegetative Impulse zustande kommt, sich dieser anpassen müssen.

Solche Maximal- bzw. Minimalleistungen sind auch nicht von Funktions- oder Stoffwechselstörungen gefolgt oder begleitet, denn unmittelbar nach Aufhören solcher nervösen Spannungszustände kann der Hautstoffwechsel dem Bedarf wieder angepaßt werden, und niemals kommt es, zum mindesten nicht bei kurzdauernden derartigen Zuständen, zu lokalen Krankheitserscheinungen. Es entsteht daher die Frage, ob und wie weit echte Störungen im Hautstoffwechsel bestehen, wenn an der Haut Krankheitserscheinungen, wie beim Erythem oder Exanthem, auftreten.

II.

Die Bearbeitung dieser Frage, ob und wieweit echte Störungen im Hautstoffwechsel anzunehmen sind, wenn klinische Erscheinungen am Hautorgan auftreten, führte zur näheren Erforschung eines Krankheitsbildes, das für dieses Problem in verschiedener Hinsicht bedeutungsvoll erschien, und über das in einer kurzen Mitteilung bereits berichtet worden ist[7]). Es handelt sich um die akut einsetzenden Hauterscheinungen, wie man sie, wenn auch selten, im Verlauf einer Salvarsanbehandlung auftreten sieht. Auf Grund einer Anzahl ausgezeichneter und allgemein bekannter Arbeiten kann die Kenntnis des Krankheits-

bildes selbst als bekannt vorausgesetzt werden*). Erwähnenswert ist jedoch folgendes:

Hauterscheinungen, seien sie flüchtiger Art, wie Urticaria, Juckreiz, leichte Schwellungen der Lider, oder vom Charakter eines Erythems, oder mehr ausgesprochen exanthemartig und von progressivem Charakter, oder mit dem Bilde einer echten Dermatitis exfoliativa verbunden, treten bekanntlich höchst selten im unmittelbaren Anschluß an eine Salvarsaninjektion auf; meist vergehen ein bis mehrere Tage oder sogar Wochen. Eigene Beobachtungen zeigten, wie auch von anderen Autoren mitgeteilt ist, noch nach Wochen sich einstellende, deutliche und einwandfrei auf Arsenschädigung zurückzuführende, krankhafte Erscheinungen an der Haut.

Wenn man außerdem noch berücksichtigt, daß in mehreren solchen Fällen die Arsenausscheidung vor Ausbruch der Hauterscheinungen regelmäßig kontrolliert werden konnte, so kann man wenigstens die Folgerung mit Sicherheit ziehen, daß es sich in Fällen von Arsen-Hautschädigungen nicht um eine Störung durch allmähliche Arsenanhäufung mit toxischer Wirkung nach Übersteigen der Toleranzgrenze handelt; andernfalls müßten die Erscheinungen mehr im Anschluß an die Injektion auftreten und könnten sich nicht noch nach Wochen bei täglicher Verminderung der tatsächlich vorhandenen Arsenmenge einstellen.

Weiter erscheint wichtig, daß der Ausbruch ziemlich plötzlich und meist an symmetrischen Stellen zu gleicher Zeit eintritt, ein weiteres Zeichen, daß hier nicht allmähliche Anhäufung eines in hoher Konzentration toxischen Metalles eine Rolle spielt, sondern noch ein weiterer Faktor, und zwar höchstwahrscheinlich das individuell verschiedene Aufhören einer gewissen Resistenz gegen das zirkulierende Metall für die echten Arsenschädigungen der Haut. Diesen Eindruck bekommt man besonders dann, wenn man die Krankheitsbilder in ihrem ersten Anfang genau beobachtet und mit anderen, uns bekannten Krankheitsbildern vergleicht.

Man sieht Patienten, die ganz plötzlich mit Kopfschmerzen, leichten Temperaturerhöhungen und Lidödem erkranken, und die dann neben echten Konjunktivitiden Gelenkschmerzen zeigen. Andere zeigen plötzlichen Juckreiz und erythemartige Hauterscheinungen in den Schenkelbeugen oder Achselhöhlen oder an großen Körperflächen. Andere Fälle wieder haben einen mehr urticaria-ähnlichen Beginn, oder echte Ödeme setzen plötzlich mit oder ohne Erscheinungen von Niereninsuffizienz ein. Stets stehen mehr oder weniger flüchtige Erscheinungen a[illegible]

*) Die näheren Literaturangaben sind in dem „Handbuch der Salvarsantherapie" von *Kolle-Zieler* zu finden. Neuere Arbeiten siehe auch: *Kuhn* und *Reese*, Journ. Amer. Med. Assoc. **85**, 1802. 1925.

Gefäßapparat, wenigstens im Beginn und in den leichten und ohne Behandlung ausheilenden Fällen, im Vordergrund. Sie erinnern an Serumexantheme, andere an Arzneiexantheme und schließlich an die klinischen Erscheinungen bei Überempfindlichen, bei denen gar kein Fremdstoff in den Körper einzudringen braucht (Geruch von Blumen, Arzneistoffen). Gerade bei letzteren, genau wie bei dem Genuß bestimmter Nahrungsmittel, scheinen bei diesen Überempfindlichen die Symptome bereits zu einer Zeit einzutreten, bei der es zum mindesten nicht zu einer Resorption und Zirkulation des Fremdstoffes gekommen ist. Es ist deshalb, wenigstens zu Beginn eines solchen Krankheitsbildes, das Vorherrschen reiner Gefäßreaktionen zweifellos anzunehmen. Nicht selten sind Übelkeit und auch Erbrechen Begleiterscheinungen des Krankheitsbeginns. Dabei interessiert vorerst nicht so sehr, ob diese Gefäßreaktionen durch direkten Einfluß des in der Haut befindlichen Arsens zustande kommen, oder ob sie auf Fernwirkungen hin entstehen. Es wird darüber noch zu sprechen sein. Eine andere Feststellung ist jedoch gerade in Beziehung zu den vorher erwähnten Tonusänderungen im Hautorgan schon hier möglich. *Es muß sich im Falle klinischer Erscheinungen am Gefäßapparat der Haut (im Gegensatz zu den früher beschriebenen Maximal- und Minimalleistungen bei normaler Funktionsbereitschaft des Hautorgans, wie im Schüttelfrost), im Falle der Arsenerkrankungen um echte Schädigungen und deshalb um Störungen der mit normalen Gefäßreaktionen zusammenhängenden Hautfunktionen handeln.* Diese müssen in ihren *Einzelheiten* verfolgt werden, um bei gleichartigen und ähnlichen, klinischen Symptomen auf den Charakter und die Ursachen der dabei zustande kommenden echten Störung von Hautfunktionen schließen zu können.

III.

Wenn Arsen in Form von Salvarsan intravenös gegeben wird, so kommt es unmittelbar im Anschluß an die Injektion durch den Blutstrom zu einer gleichmäßigen Verteilung des Arsens in alle Teile des Körpers. Es kann Arsen zwar überall als solches nachgewiesen werden, nicht aber die Art und der Charakter der einzelnen, im Körper zweifellos zustande kommenden Arsenverbindungen festgestellt werden*).

Die am Ende der Injektion hohe Arsenkonzentration des Blutes vermindert sich in wenigen Sekunden bis Minuten ganz beträchtlich, und es kommt zu einer Anhäufung in der Körperperipherie mit Einschluß

*) In den folgenden Mitteilungen über die Arsenverteilung im Körper nach Salvarsaninjektionen stützen wir uns auf das noch keineswegs genügend bekannte und gewürdigte Werk der Fordyceschen Klinik[8]), im Zusammenhang, mit dem die eigenen Beobachtungen über die Organreaktionen während dieser Arsenzirkulation angestellt worden sind und dadurch erst möglich wurden.

des Gehirns, bei zuerst verhältnismäßig geringeren Arsenmengen in der Leber. Dieser Status ändert sich wiederum sehr rasch, und im Verlauf der nächsten Minuten wächst die nachweisbare Arsenmenge in der Leber auf Kosten der in den peripheren Organen abnehmenden Arsenmengen beträchtlich. Zu gleicher Zeit läßt sich eine typische Reaktion des gesamten vegetativen Nervensystems feststellen. Unmittelbar nach der Einschwemmung des Arsens in die peripheren Organe (durch den Blutstrom) tritt die für den Peptonschock von uns beschriebene und bereits erwähnte Reaktion ein. Dabei kommt es zu einem „sympathischen" Übergewicht in allen Organen und Geweben, die zur Peripherie gehören, und zu der umgekehrten Tonuseinstellung in den Organen des Splanchnicusgebietes. Die Gefäße der Peripherie werden plötzlich mehr oder weniger deutlich kontrahiert, die des Splanchnicusgebietes entsprechend erweitert. Gleichzeitig kommt es in der Peripherie zu einem Leukocytensturz[9]), einer Herabsetzung der Endothelpermeabilität, im Splanchnicusgebiet zur Ansammlung von Leukocyten und Zunahme der Permeabilität[10]). Weiter ändert sich der Gehalt an Chloriden innerhalb der beiden Organgruppen, das Serumeiweiß zeigt Veränderungen im Sinne einer Globulinzunahme in der Peripherie und entsprechende Änderung in der Koagulationszeit. Vor allem kommt es, wie bereits beschrieben, zu einer Funktionseinschränkung der Peripherie und einer Funktionssteigerung der Organe des Splanchnicusgebietes, über die bereits gesprochen wurde. Hierbei stellen die Tonusänderungen beider Gruppen die normale, kooperative Reaktion großer Organsysteme des Körpers auf das Eindringen von Fremdkörpern in die Gewebe dar und gehen an sich nicht mit Funktionsstörungen einher. Diese Reaktion ist in ihrer Intensität individuell verschieden. Gewöhnlich ist sie nach Salvarsan so gering, daß wir sie nur am Leukocytensturz und an der Veränderung chemischer Reaktionen im peripheren Blut erkennen können. [Am Tier läßt sich auch die plötzlich einsetzende Vermehrung der Lymphproduktion feststellen (*Petersen*, *W. F.* und *Hughes*, *S.*[10]) und eine ebenso plötzliche geringgradige Dilatation und HCl-Produktion des Magens, (eigene Untersuchungen mit *W. F. Petersen*, noch unveröffentlicht)]. Fälle mit stärkeren und klinisch mehr oder weniger ausgesprochenen Symptomen sind in diesem Stadium nicht so selten. Es ist in früheren Arbeiten darauf im einzelnen eingegangen worden[8]). Sie sind nichts anderes, als eine in Intensität und Dauer stärkere, an sich völlig normale Reaktion des Körpers, die die Ausscheidung des eingedrungenen Fremdkörpers einleitet. Je nach Dauer und Intensität der individuellen Reaktion kann es dabei bis zum echten Schüttelfrost oder zum Erbrechen kommen.

Zusammengefaßt läßt sich sagen: Mit der Einschwemmung des Arsens in die Gewebe kommt es zu einer, *vom Gewebe* (nicht vom Blutstrom) aus auf nervösem Wege eingeleiteten Reaktion des gesamten

vegetativen Nervensystems vom Typ des Peptonschockes mit „sympathischer" Reaktion der Peripherie und „parasympathischer" im Splanchnicusgebiet. Gleichzeitig (wahrscheinlich sogar infolgedessen) kommt es zu einer Ansammlung z. B. der Leukocyten und, was hier wichtiger ist, des Arsens in den Organen des Splanchnicusgebietes, besonders der Leber. Es ist weiter wichtig, daß die erste Einschwemmung des Arsens in die Gewebe und Organe der Peripherie und in die des Portalkreislaufs durch den Blutstrom zum größten Teil passiv ist. Im Gegensatz dazu ist die unmittelbar daran sich anschließende Verteilungsänderung des Arsens von den Geweben in die Abdominalorgane, besonders in die Leber, eine *aktive Organ- und Körperleistung*, an der sowohl Peripherie wie Splanchnicusgebiet aktiv beteiligt sein müssen. So haben wir strikt eine erste Phase rein mechanischer Arsenverteilung in alle Organe, einschließlich der Leber, von einer zweiten Phase gleichzeitiger aktiver Arsenabgabe aus den peripheren Geweben und aktiver Aufsaugung von Arsen in die Leber zu unterscheiden. Es ist damit eine aktive Reaktion des Körpers festgestellt, die bei der Salvarsanbehandlung bereits im Augenblick der Salvarsaninjektion einsetzt, und zwar auf den Kontakt des biologisch wirksamen Arsenpräparates mit den Gewebszellen hin, wobei für das harmonische Zusammenwirken der einzelnen Organgruppen das autonome Nervensystem eine ganz wesentliche Rolle spielt. Die Reaktion, an der durch ihre gemeinsame vegetative Steuerung fast alle Körperorgane beteiligt sind, ist als der Anfang eines aktiven Abwehrvorganges aufzufassen, mit dem Ziel einer Ausscheidung des eingedrungenen Fremdstoffes. Daß hier wirklich nur ein vom Gewebe aus auf das gesamte vegetative System (oder zuerst auf dessen verantwortliches Zentrum?) ausgeübter, rein nervöser Impuls als auslösendes Moment in Frage kommt, geht wohl einwandfrei aus den bekannten Feststellungen über den Leukocytensturz hervor. Der Leukocytensturz ist nichts anderes, als ein Symptom unter vielen, die den Eintritt einer solchen gemeinsamen, splanchno-peripheren Reaktion anzeigen. Er ist auslösbar durch eine intracutane Injektion physiologischer Kochsalzlösung oder Aolan und wird aufgehoben z. B., wenn die zuführenden vegetativen Nervenbahnen durchtrennt sind. Wird dieselbe Flüssigkeitsmenge subcutan oder intravenös eingespritzt, d. h. kommt sie nicht in direkten Kontakt mit den Körperzellen, wie beim Hineinpressen zwischen die Lagen der Haut, so bleibt die am Leukocytensturz erkennbare, splanchno-periphere Reaktion aus und tritt erst ein, wenn so große Mengen eingespritzt werden, daß bei deren Verteilung genügend starke Reize auf die Gewebe ausgeübt werden können. Es mag an dieser Stelle erwähnt werden, daß diese, durch Salvarsan hervorgebrachte, vegetative „Abwehr"-Reaktion an der bekannten therapeutischen Salvarsanwirkung sehr wohl beteiligt sein kann.

Im weiteren Verlauf dieses gesamten Ausscheidungsprozesses muß (nach den vorliegenden chemischen Analysen der Körperflüssigkeiten, Gewebe und Exkrete) damit gerechnet werden, daß einmal die peripheren Organe nicht das gesamte Arsen sofort wieder abgeben können, und daß weiterhin z. B. die Leber nicht alles Arsen, das mit dem Einsetzen der beschriebenen „parasympathischen" Überreaktion vom Lebergewebe aufgesaugt wird, sofort auf natürlichem Wege ausscheiden kann. Es läßt sich vielmehr nachweisen, daß dies gerade beim Salvarsan nur in ganz bescheidenem Maße der Fall ist.

Ganz anders ist es beim Tryparsamid, einem neueren, viel weniger wirksamen Arsenpräparat, das bereits nach 24 Stunden zum größten Teil durch die Niere den Körper verläßt, und das kaum zu Reaktionen im vegetativen System führt. Die biologische Wirkung, d. h. der Kontakt mit dem lebenden Gewebe, ist bei diesem Präparat als viel weniger innig anzusehen. So ist die Reaktion des vegetativen Nervensystems geringer. Die Ausscheidung aus den Geweben der Peripherie geht infolgedessen viel leichter und rascher vor sich. Die Konzentration im Blut bleibt viel höher, führt aber — analog *kreisenden* Krankheitskeimen — nicht zu vegetativen Reaktionen, und es ist eine unmittelbare Ausscheidung durch die Nieren möglich. Eine solche wäre unmöglich, wenn es zu innigen Gewebsbindungen käme, die ihrerseits zu einem Abbau durch die Leber und Ausscheidung auf diesem Wege führen würden. Gerade auf dieses Arsenpräparat soll zum Vergleich später noch eingegangen werden.

Handelt es sich dagegen um ein Arsenpräparat vom Typus des Salvarsans oder Neosalvarsans, so ist die Ausscheidung über eine viel längere Zeitspanne verteilt. Es kommt daher zu einer protrahierten Arsenzirkulation. Arsen läßt sich in fast allen Fällen wochenlang, zuweilen monatelang im Blut und in den Exkreten nachweisen. Und zwar kommt es nach gröberen Schwankungen der Arsenkonzentration im Blut in den ersten Stunden und Tagen nach der Salvarsaninjektion, deren Ursachen nicht ohne weiteres erklärt werden können, zu einem für Wochen gleichbleibenden Arsengehalt des Blutes (etwa 1 mg in 100 g Bluttrockensubstanz).

Dieses Arsen muß aus den Geweben stammen und von dort aus stets neu ergänzt werden, denn es läßt sich gleichzeitig eine in den Mengen nur wenig schwankende, tägliche Arsenausscheidung durch Urin und Galle, d. h. eine dauernde Verminderung des in Leber und Blut enthaltenen Arsens nachweisen. Wir können an sich nicht feststellen, wie weit rein mechanische und besonders osmotische Vorgänge hierbei beteiligt sind; sicherlich spielen sie eine Rolle, aber, wie später noch gezeigt werden wird, keine wesentliche.

Die fast gleichbleibende Arsenkonzentration im Blut, auch bei schon starker Abnahme der Arsendepots und damit des Gesamtarsens

m Körper, läßt den Schluß zu, daß die Arsenabgabe ans Blut einer deutlichen Regulation unterworfen ist, die die Ausscheidung der Organe und Gewebe ans Blut auf die endgültige Ausscheidung des Arsens aus dem Körper einstellt. Denn gerade letztere ist individuell sehr verschieden.

Es läßt sich aus diesen, an vielen Hunderten von Patienten nachgeprüften Befunden mit Sicherheit folgern: *Der unmittelbar nach der Arsengabe feststellbare Ausscheidungsprozeß geht in seinem charakteristischen Zusammenwirken verschiedener Gewebs- und Organgruppen unverändert bis zur völligen Ausscheidung des Fremdstoffes weiter.* An dieser sind fast alle Gewebe und Organe beteiligt, wobei innerhalb der Gesamtreaktion Peripherie und Splanchnicusgebiet entgegengesetzt funktionieren. Dabei ist auch im weiteren Verlauf der Abgabe von Arsen an das Blut und der dadurch bedingten stetigen Arsenzirkulation die Aufnahme von Arsen in die peripheren Organe und Gewebe eine mehr mechanische, passive, die Aufnahme in die Splanchnicusorgane, besonders die Leber, eine mehr aktive, aufsaugende. Die Ausscheidung aus den peripheren Organen geht nur zum allerkleinsten Teil, nämlich durch die Haut, direkt nach außen, zum größten Teil (z. B. Haut, Muskeln, Gehirn) durch Abgabe ans Blut vor sich. Diese Abgabe ans Blut ist, ebenso wie die durch Leber und Niere, eine rein aktive Gewebsleistung, bei der, wie wir später sehen werden, mechanische Vorgänge (Osmose, Diffusion) eine praktisch ganz untergeordnete Rolle spielen. Die Regulation dieses Ausscheidungsvorganges in seiner Gesamtheit hängt von einem, durch das vegetative System vermittelten und von diesem in seinen Einzelheiten regulierten Zusammenwirken der Organe ab. Einen wesentlichen Anteil dabei spielt die „parasympathische" Reaktion der Leber, die erst *nach* Einschwemmung von Arsen *in die peripheren Gewebe* zustande kommt, und die, wie wir aus anderen Untersuchungen wissen, so lange, wenn auch nicht in gleicher Intensität, bestehen bleibt, als die Reizstoffe, und damit der Reiz selbst, in den Geweben vorhanden sind und so zu Impulsen auf das vegetative Nervensystem und damit auf die Gesamtheit der Organe führen. *Wir haben daher während des Vorhandenseins von Arsen im Organismus mit einer dauernden Änderung in der Einstellung des vegetativen Gleichgewichts zu rechnen. Dadurch werden dauernd bestimmte Impulse auf die verschiedenen Organe und Gewebe ausgeübt und so Änderungen in der Intensität ihrer Funktionen veranlaßt, ohne daß eine Funktionsstörung damit verbunden ist.*

IV.

Die im vorigen Abschnitt mitgeteilten Feststellungen über das Zusammenwirken verschiedener Organe und Organgruppen während der Ausscheidung therapeutisch zugeführter Arsenmengen waren aus

klinischen Untersuchungen und chemischen Arsenanalysen*) an Patienten gewonnen, die während der ganzen Behandlung weder klinisch sichtbare, noch latente Symptome von Arsenschädigungen aufwiesen. Vergleicht man mit diesen die Befunde, besonders die chemischen Arsenanalysen bei Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung mit Salvarsanpräparaten Intoxikationen auftraten, so findet man ganz auffallende Unterschiede. Bei allen diesen Arsenschädigungen ist ein Befund auffallend übereinstimmend. Die Ausscheidung von Arsen auf den natürlichen Ausscheidungswegen hört mit dem ersten Einsetzen der Hauterscheinungen auf. Im Urin und in den Faeces sinken die bis dahin über Tage und Wochen beobachteten Arsenmengen ganz plötzlich beträchtlich ab oder verschwinden fast völlig. Die gleiche Beobachtung macht man bei Blutanalysen. Es ist besonders interessant, wenn diese Feststellung bei Patienten gemacht wird, deren Blut und Exkrete seit Wochen täglich auf Arsen untersucht worden sind.

Diese plötzliche Änderung in der Ausscheidung läßt folgenden Schluß zu:

Der bis dahin harmonisch zusammenwirkende Ausscheidungsmechanismus ist sowohl in den eigentlichen Ausscheidungsorganen (Niere, Leber), als auch in den Organen und Geweben, die Arsen ans Blut abgeben, verändert. Dabei ist aus den chemischen Analysen noch nicht ersichtlich, wo die Ursache dieser Änderung liegt. Da auch die Arsenkonzentration im Blut plötzlich heruntergeht, ist es möglich wenn auch nicht wahrscheinlich, daß die eigentlichen Ausscheidungsorgane voll funktionsfähig bleiben, daß sie jedoch durch das Aufhören der Abgabe von Arsen aus den Geweben an das Blut, trotz evtl. voller Funktionsfähigkeit nicht in Tätigkeit treten.

Es ist also schon aus den rein chemischen Untersuchungen während dieser Zustände vor allem auf eine *Schädigung im Ausscheidungsmechanismus der Gewebe, nicht der eigentlichen Ausscheidungsorgane* zu schließen. Ist nun, wie es bei der Haut möglich ist, neben der rein chemischen Analyse der Exkrete und Körperflüssigkeiten, eine direkte klinische Beobachtung des Hautorgans und schließlich sogar eine chemische Analyse von Hautschuppen und exzidierten Hautstückchen möglich so läßt sich für die Haut zum mindesten der Arsen-„Stoffwechsel“ d. h. das Verhältnis zwischen Arsenaufnahme und -abgabe aus dem Hautorgan gewissermaßen klinisch verfolgen. Es wurde bereits im Anfang darauf hingewiesen, daß eine solche Feststellung nicht nur für die Pathogenese der Arsen-Hautschädigung wichtig sei, sondern daß mit größter Wahrscheinlichkeit aus diesen Befunden bindende Schlüss

*) für die ich besonders Dr. *C. N. Myers* von der Fordyceschen Klinik zu Dank verpflichtet bin, der mich bei diesen Arbeiten in weitgehendem Maße unterstützt hat.

auf die Art der Hautschädigung, d. h. auf die Art der Hautfunktionsstörung während anderer, derartig verlaufender Hauterscheinungen gezogen werden können.

Die klinischen Erscheinungen an der Haut im Verlauf von Arsenbehandlungen sind verschieden bei Anwendung sehr kleiner Arsenmengen, (wie bei Anwendung Fowlerscher Lösung) und bei Salvarsaninjektionen. Die ersteren werden hier nicht weiter erwähnt werden. Es handelt sich um seltene Zustände, bei denen es zuweilen zu Verhornungen kommt, und die auf bestimmte Ernährungsstörungen der Haut, also wohl auch auf Gefäßveränderungen, aber solche chronischer Art, hinweisen. Die im Verlauf von Salvarsanbehandlung beobachteten Erscheinungen sind, wie bereits dargestellt, durchweg zuerst reine Gefäßstörungen, die als Erytheme oder Exantheme ziemlich plötzlich auftreten. In ihnen herrscht manchmal ein urticarieller, zu Ödem führender Charakter vor, manchmal reine Hyperämie. Manchmal sind Mischtypen vorhanden. Diese ersteren reinen Gefäßstörungen sind streng zu unterscheiden von späteren Stadien echter Dermatitis exfoliativa, von denen noch zu sprechen sein wird. Sie sind in ihrem ersten Anfang in keiner Weise von anderen sog. „Arzneiexanthemen" harmloser Art oder von den flüchtigen Hauterscheinungen zu unterscheiden, wie wir sie bei dafür disponierten Personen nach Genuß von Erdbeeren, nach Kontakt mit bestimmten Pollenarten usw. kennen. Gefäßsymptome, meist durchaus gleichartig an allen befallenen Partien, gleichmäßiger und gleichartiger Beginn und Verlauf sprechen für die Annahme einer allgemeinen Störung der Gefäßfunktion im Hautorgan. Gleichzeitig auftretendes allgemeines Unbehagen, Temperaturerhöhungen, Verdauungsstörungen, manchmal Erbrechen, sprechen ebenfalls für das Vorliegen einer allgemeinen Störung. Vergleicht man mit diesen klinischen Befunden die Resultate der Arsenanalysen, so zeigt sich als Wichtigstes der zeitliche Zusammenfall von Einsetzen der Hautgefäßstörungen und Aufhören der Arsenabgabe an das Blut. Untersucht man in dieser Zeit den Gehalt von Hautschuppen oder Hautstückchen auf Arsen, so enthalten sie im allgemeinen nicht mehr, als bei normalem Verlauf der Salvarsanbehandlung; bleibt jedoch die Störung eine längere Zeit bestehen, so nehmen die nachweisbaren Arsenmengen in der Haut zu. Damit ist bereits festgestellt, daß zugleich mit der klinisch erkennbaren Gefäßstörung im Hautorgan die Ausscheidung des bis dahin gleichmäßig ans Blut wieder abgegebenen Arsens aufgehört hat, während ein weiterer Zustrom stattfinden muß. *Es ist also eine Störung im Hautstoffwechsel mit dem klinischen Auftreten des Erythems eng verbunden.*

Zwei weitere Beobachtungen innerhalb des gleichen Krankheitsbildes sind unmittelbar für unsere Hauptfragestellung zu verwerten. Geht die Hauteruption zurück, so erscheint wieder Arsen in den Exkreten,

nachdem die im Blut nachweisbaren Mengen auf die vorher vorhandene Konzentration gestiegen sind. Das besagt deutlich, daß mit dem Wiedereinsetzen des normalen Hautstoffwechsels auch die klinischen Erscheinungen an der Haut zurückgehen. (Hautgefäßstörung und Hautstoffwechselstörung, d. h. Gefäß- und Gewebsfunktion sind also innig miteinander verknüpft.) Es besagt jedoch nicht, ob die Haut während der Dauer der lokalen klinischen Erscheinungen das einzige, von einer Gefäß- und Stoffwechselstörung befallene Organ ist. Es ist wohl möglich und wäre durchaus verständlich, daß andere Organe in gleicher Weise plötzliche Störungen der Gewebsfunktion zeigen und plötzlich aus dem gleichen Grunde die Arsenabgabe einstellen und erst gemeinsam mit dem Hautorgan wieder aufnehmen. Es ist weiter denkbar und auf Grund klinischer Erfahrungen bei anderen Arsen- und Metallschädigungen sogar nicht unwahrscheinlich, daß gleichzeitige Gefäßstörungen und damit echte Funktions- und Stoffwechselstörungen auch im Splanchnicusgebiet auftreten. Dafür sprächen z. B. Beobachtungen von *Reiche*[10]), der Störungen der Leberfunktion im Scharlach während des Exanthemstadiums feststellte.

Da hier hauptsächlich die Frage zu bearbeiten ist, welche Störungen der Hautfunktionen und damit im Hautstoffwechsel während der Dauer klinischer Erscheinungen vom Charakter der beschriebenen Gefäßstörungen vorhanden sind, soll auf diese, an sich wichtigen Fragen hier nicht näher eingegangen werden.

Dagegen ist folgendes von Bedeutung: Im Verlauf einer solchen unbehandelten Arsenschädigung der Haut kommt es, ohne daß weiter Arsen gegeben wird, zu Erscheinungen, die auf eine Ansammlung des Arsens in der Haut hindeuten, und Untersuchungen in späteren Stadien, sowie fortlaufende Arsenbestimmungen der Hautschuppen scheinen dafür zu sprechen, daß im Anschluß an das erste Auftreten von Gefäßstörungen in der Haut weitere Arsenmengen der Haut zugeführt werden. Wenn das der Fall ist — und nach den klinischen wie analytischen Befunden muß das angenommen werden — so kann das nur dadurch bedingt sein, daß außerhalb der Haut gelegene Gewebe weiter Arsen an die Zirkulation abgeben. Von da gelangt es mit dem Blutstrom in die Haut und in alle Organe, kann jedoch von der Haut infolge ihrer Funktionsstörung nicht wieder abgegeben werden. Das ist auch als die Ursache des gegen vorher so niedrigen Arsenspiegels des Blutes anzusehen. Für dieselbe Annahme spricht auch die Tatsache, daß, mit Ausnahme der Leber, in Fällen von tödlicher Arsendermatitis nirgend sonst wesentliche Arsendepots oder Arsenschädigungen gefunden werden, als in der Haut.

Aus diesem Grunde werden wir die klinischen Erscheinungen an der Haut, ganz analog dem, was sich im Verlauf einer solchen Arsenschädigung der Haut klinisch beobachten läßt, in zwei Phasen auch ätiologisch

trennen müssen. Die ersten reinen Gefäßerscheinungen sind plötzliche Störungen der Funktionen des Hautgefäßsystems. Wegen ihres plötzlichen, gleichartigen Auftretens an einander entsprechenden Stellen oder an der ganzen Körperoberfläche, der Verknüpfung mit Allgemeinsymptomen und der sicher noch nicht eingetretenen Hautgewebeschädigungen müssen diese Gefäßsymptome auf Schädigungen des vegetativen Nervensystems zurückgeführt werden. Diese bewirken gleichzeitig mit den Gefäßstörungen eine Störung des Hautstoffwechsels, wenn nicht eine weitgehende Einstellung desselben. Diese Schädigungen müssen dem dargestellten Dauerreiz des Arsens auf das autonome Nervensystem zugeschrieben werden, dessen Widerstandsfähigkeit (individuell verschieden) früher oder später erlahmt. Die erst im Anschluß an diese erste Phase zustande kommenden Erscheinungen der echten Dermatitis exfoliativa sind im Gegensatz dazu vor allem direkte Arsenschädigungen der Hautelemente. Sie sind die Folge einer Imprägnation des Hautorgans mit dem im Körper noch zirkulierenden Arsen, das nach Eintritt der Stoffwechselstörung von den Geweben der Haut nicht mehr abgegeben wird und dadurch in den Hautgeweben allmählich eine giftige Konzentration erreicht. Dieser hohen Arsenkonzentration sind nun die Hautelemente unmittelbar ausgesetzt, und unter den klinischen Zeichen der Dermatitis exfoliativa kommt es jetzt zu einer direkten Vergiftung und damit einer Erkrankung der Hautzellen selbst. [Innerhalb dieser zweiten Phase zeigt sich, eine wie geringe Rolle die mechanische Rückdiffusion von Arsen für die Entlastung des Hautorgans spielt.*)]

Für eine derartige Auffassung der Vorgänge im Verlauf einer Arsen-Hautschädigung spricht schließlich auch die Erfahrung, daß spät einsetzende Hautsymptome oder solche, die zu einer Zeit auftreten, in der die gesamte Arsenmenge im Körper nur noch gering ist, eine verhältnismäßig gute Prognose haben. Der gestörte Stoffwechsel kann wieder normal werden. Es kommt jedenfalls während der Dauer der Störungen nicht mehr zu der gefährlichen Ablagerung großer Arsenmengen. Es braucht in solchen Fällen überhaupt nicht zu größeren Hautläsionen zu kommen, während im anderen Falle stärkste Zerstörungen der Haut mit oft tödlichem Ausgang sich anschließen können.

Über die Vorgänge in der Haut und ihre Reaktionen während dieses Zustandes einer so weitgehenden Einstellung der „vegetativen“ Regulation des Hautorgans können wir uns nur durch Versuche orientieren, die die Art der Hautreaktion gegenüber bestimmten Reizen prüfen, und diese dann mit denen unter normalen Verhältnissen vergleichen.

In gewissem Sinne ist allerdings auch die Prüfung der Abgabe zirkulierenden und in die Haut eingeschwemmten Arsens an den Blut-

*) Eine Bestätigung dieser hohen Arsenmengen in der Haut bei Salvarsan-Dermatitis gibt z. B. *S. Silberstein*, Arch. f. Derm. u. Syph. **144**, H. 2.

strom nichts anderes. Einige weitere Beispiele mögen hier erwähnt werden: So ist bekannt, daß nach Ausbruch des Arsenerythems das Rumpel-Leadesche Symptom positiv wird.

Untersuchungen von *W. F. Petersen*[12]) über die Reaktion der Haut in Fällen von Arsendermatitis haben gezeigt, daß im Gegensatz zum Normalen nach dem Auflegen von Cantharidenpflaster die Blasenbildung in sehr viel kürzerer Zeit vor sich geht. Weiter fand er, daß die in der Blase enthaltene Flüssigkeit einen sehr hohen, bis zu 100% des im Blute nachweisbaren Proteingehaltes aufwies. Diese Feststellungen zeigen, daß das Hautgewebe auch bei bereits ausgesprochener Dermatitis exfoliativa auf den unspezifischen Reiz des Cantharidenpflasters lokal im Prinzip gleichartig wie unter normalen Verhältnissen reagiert. Die sehr viel schnellere Reaktion könnte in diesem Falle nur auf eine Erhöhung des Hautstoffwechsels oder auf eine Aufhebung des nervösen Tonus hindeuten. Nach bisherigen Versuchen von *Petersen*, wie denen anderer Autoren, kann aus dem Verhalten der Cantharidenblase allein vorerst noch kein scharfer Unterschied zwischen einer „parasympathischen“ Einstellung des Hautorgans mit hoher Funktionsleistung und einer Störung des Hautstoffwechsels mit mehr oder weniger völliger Aufhebung des nervösen Gewebstonus gezogen werden. Für eine solche Aufhebung des nervösen Gewebstonus spricht jedoch der weitere Befund einer Capillardurchlässigkeit des ganzen im Blut enthaltenen Proteins, die unter normalen Verhältnissen nicht gefunden wird. Es muß aber auch hier eine direkte Arsen-Capillarschädigung stets als Ursache für diese Beobachtungen mit in Betracht gezogen werden, und es werden sich deshalb zu prinzipiellen Untersuchungen gleicher Art mehr Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen eignen, die nicht durch direkte Metallwirkungen kompliziert werden. Wie weit die Untersuchung der Proteinart einen Aufschluß zu diesen Fragen geben kann, muß weiteren Feststellungen überlassen werden. Auch die neuen Untersuchungen von *Hoff* und *Leuwer*[12]) werden für diese Frage in Betracht kommen. Diese Autoren konnten zeigen, daß bei intravenöser Injektion von Kongorot das Einströmen von Farbstoffmengen in die mit Salzlösungen angelegte Hautquaddel abhängig vom osmotischen Druck und vom Ionenbestand ist. Aber auch alle diese Methoden, die uns letzten Endes den Permeabilitätsgrad der Gewebe anzeigen, sind nicht direkt für eine Messung der Gewebsfunktion zu brauchen, denn die Permeabilität kann sowohl bei gesteigerter Funktion, wie bei herabgesetzter Kontraktilität gesteigert sein.

Für die zu Anfang aufgeworfene Fragestellung nach der Art der Hautschädigung während des Auftretens der Hautgefäßstörungen ist besonders das erste Stadium der Arsen-Hautschädigung von Bedeutung. Und für dieses läßt sich nach dem in diesem Absatz Dargestellten sagen: *Mit dem Einsetzen klinischer Hauterscheinungen im Verlauf einer Sal-*

arsanbehandlung von erythem- oder exanthemartigem Charakter ist eine Störung der Hautgefäßfunktion und eine Störung im Hautstoffwechsel erbunden. Beide beruhen unmittelbar auf einer Störung in der Funktion les dem Hautorgan übergeordneten „vegetativen“ Systems, das vom Zeitunkt der ersten Salvarsaninjektion bis zum Ausbruch des Erythems auf lie auf die Gewebe und in den Geweben ausgeübten Arsenreize mit einer estimmten Reaktion angesprochen hat, durch welche eine gleichmäßige ınd zwischen den einzelnen Organen regulierte Arsenausscheidung ermöglicht vurde.

Mit der Störung im vegetativen System, infolge einer individuell verchieden früh eintretenden Überreizung, hört nicht nur die harmonische Zusammenarbeit der Haut mit anderen Organen und damit die gesamte omplizierte Arsenausscheidung aus dem Organismus auf, sondern es ommt im einzelnen zu einer plötzlichen, mehr oder minder ausgesprochenen Einschränkung des Hautstoffwechsels. Infolgedessen wird die Arsennsammlung im Hautorgan und dadurch eine Vergiftung der Hautelemente nöglich, die schließlich der unter dem Bilde der Dermatitis exfoliativa lauernd wachsenden Arsenkonzentration in der Haut erliegen.

V.

Die klinischen Erscheinungen plötzlich auftretender Erytheme und Exantheme auf die verschiedensten Ursachen hin sind sich einander so hnlich, daß es häufig, auch nach langer Erfahrung mit solchen Fällen, ınmöglich ist, ohne Anamnese auf die im Einzelfall vorliegende Ursache u schließen und damit Diagnose und Prognose sicherzustellen. Wenn ine solche Übereinstimmung aber besteht, und man wird sich davon esonders bei beginnenden Arzneiexanthemen, sowie bei Überempfindchkeitserscheinungen an der Haut immer wieder überzeugen können, o muß man auch annehmen, daß die zugrunde liegenden Vorgänge einnder zum mindesten sehr ähnlich sind. Es soll deshalb hier wenigstens arauf hingewiesen werden, daß mit sehr großer Wahrscheinlichkeit lle diese plötzlichen „vasomotorischen“ Erscheinungen an der Haut uf einer plötzlichen schweren Störung der übergeordneten, vegetativ ervösen Regulation des Hautorgans mit wahrscheinlich gleichzeitiger, ıehr oder minder intensiver Störung der Gefäßfunktionen, wie des Iautstoffwechsels, beruhen. Auch die Tatsache, daß selbst mit Adrealin, das ja peripher, d. h. an den Nervenendigungen angreift, nur enig oder garnicht auf diese Zustände eingewirkt werden kann, spricht eiter für die Auffassung gleichartiger, pathologischer Grundlagen bei llen, sich klinisch in gleicher Weise abspielenden Hauterscheinungen. Veiter nehmen wir an, daß in gleicher Weise, wie es bei Arsen einwandfrei achgewiesen werden kann, infolge plötzlicher Überreizung des „vegetaven“ Systems, nicht nur die Gefäße, sondern auch die Gewebe der Haut

(und vielleicht anderer Organe) ihre bis dahin bestehende Tonusregulation und damit die Regulation der Lebensvorgänge verlieren. Es unterscheiden sich dadurch diese Zustände grundsätzlich von Schockzuständen, wie sie nach Injektionen, nach psychischen Erregungen usw. auftreten, selbst wenn ihre Allgemeinsymptome sich oft sehr ähnlich sind. Die echten Schocksymptome sind klinisch durch plötzliche Kontraktion der peripheren Gefäße und gleichzeitige Erweiterung der Gefäße im Splanchnicusgebiet mit allen deren Folgen ausgezeichnet. Einer solchen ersten Phase folgen dann mehr oder weniger ausgesprochene Wellen umgekehrter Einstellung. Vegetatives System und Organfunktion bleiben dabei ungestört, können jedoch unter Umständen, wie beim Schüttelfrost, bis zur Höchstleistung angespannt werden. Niemals kommt es dabei zu Hauterscheinungen, die auf echten Gefäßstörungen beruhen.

Was das Verhalten der Splanchnicusorgane bei jenen oben erwähnten Zuständen echter Gefäßstörungen angeht, so werden die Verhältnisse dort sehr wahrscheinlich prinzipiell ähnlich liegen. Irgendwelche Befunde darüber liegen bisher nicht vor.

Mit der Erkenntnis gleichartiger Abhängigkeit solcher ,,toxischen" Erytheme vom vegetativen Nervensystem war die Frage zu stellen, ob diese Funktionsstörungen im vegetativen Nervensystem auf Grund echter Läsionen des vegetativen Nervensystems (Arsenschädigung) oder auf Grund temporärer Überreizungen (Funktionsschwäche) hin zustande kamen.

Nach der klinischen Erfahrung muß diese Frage im Sinne temporärer Überreizung beantwortet werden. Für diese Annahme spricht der bereits erwähnte Vergleich mit den sog. ,,Überempfindlichkeitserscheinungen", wie sie nach gewissen Nahrungsmitteln oder nach dem Kontakt mit pflanzlichen und sonstigen Substanzen bei gewissen ,,überempfindlichen" Individuen vorkommen. Diese Erscheinungen sind meist so flüchtiger Natur, daß kaum an eine schwerere Läsion gedacht werden kann.

Bei den Arsen- und anderen Metallschädigungen des vegetativen Nervensystems und infolgedessen der Haut scheinen die Verhältnisse prinzipiell nicht anders zu liegen. Bei dem ungehinderten Verlauf solcher Hautschädigungen und der dadurch bedingten Imprägnation des Hautorgans kommt es, mit Ausnahme der leichten Fälle, die lediglich als funktionelle Schädigungen des vegetativen Systems angesehen werden können, zu so vielen sekundären Störungen infolge dieser länger anhaltenden Umstellung des Hautstoffwechsels, daß es schwer ist bindende Schlüsse für die Frage der ursprünglichen Schädigung des vegetativen Systems zu ziehen. Anders ist es dagegen bei den behandelten Fällen.

Dennie und *Mc Bride*[14]) haben im Anschluß an Beobachtungen von *Ravaut*[15]) im Jahre 1920 eine Behandlung der Arsen-Dermatitis mit intravenöser Injektion von Natriumthiosulfat (1g pro die) angegeben, die seitdem vielfach mit den verschiedensten theoretischen Begründungen benutzt worden ist. Die dabei gemachten klinischen Beobachtungen und besonders ihr Vergleich mit den chemischen Arsenanalysen sind für die Beantwortung der besprochenen Fragestellung besonders wertvoll. Gibt man frühzeitig nach dem Auftreten klinischer Erscheinungen an der Haut Natriumthiosulfat intravenös, so gehen die Hauterscheinungen in einer großen Anzahl von Fällen verhältnismäßig prompt zurück, und ebenso bessert sich sehr rasch das Allgemeinbefinden. Untersucht man zu gleicher Zeit Blut und Exkrete der Patienten, die vorher, d. h. seit dem Auftreten des Exanthems, fast gar kein Arsen im Blut aufwiesen, noch Arsen per vias naturales ausschieden, so steigt jetzt, meist unmittelbar nach dem Beginn der Natriumthiosulfatbehandlung, die im Blut und in den Exkreten nachweisbare Arsenmenge wieder an, und der Zustand entspricht in jeder Weise dem, der bei natürlicher Besserung solcher Erkrankungen beobachtet wird. Wesentlich anders ist der Einfluß der Natriumthiosulfatbehandlung in späten und schon fortgeschrittenen Stadien von echter Dermatitis exfoliativa. Nur selten wird hier noch eine klinische Besserung erreicht, und nur, wenn sie noch zustande kommt, findet sich auch eine gleichzeitige erneute Abgabe von Arsen ins Blut und Ausscheidung durch die Exkrete. — Es ist verständlich, daß in solchen schweren Fällen von Dermatitis exfoliativa mit bereits schwer geschädigtem Hautgewebe, auch bei anatomisch ungeschädigtem vegetativen System, die zu schwer veränderte Haut, auch nach Wiedereinsetzen der normalen nervösen Regulation, ihre normalen Funktionen nicht wiedergewinnt. (Man wird natürlich im einzelnen Falle kaum unterscheiden können, ob hier eine zu starke Schädigung des autonomen Systems oder eine bereits zu weit fortgeschrittene Arsenimprägnation des Hautorgans vorliegt.)

Es ist daher die Frage, ob in solchen Fällen schwere anatomische Läsionen des vegetativen Nervensystems bestehen oder nicht, generell nicht zu beantworten. Denn es bestehen Fälle, die auch im frühen Stadium auf die gleiche Behandlung nicht ansprechen. Sehr wahrscheinlich sind das diejenigen, in denen das vegetative System auf Natriumthiosulfat seine Funktion nicht wiedergewinnt.

Man wird deshalb sagen müssen, daß bei dem plötzlichen Auftreten echter Gefäßstörungen im Hautorgan echte Störungen in der Funktion des vegetativen Systems bestehen, die beim Eintritt der Hauterscheinungen meist noch rückbildungsfähig sind. Art und Charakter dieser Störungen, soweit sie die Anatomie des vegetativen Nervensystems betreffen, bleiben uns sowohl bei den Metallvergiftungen, wie bei den Arznei-

exanthemen und Überempfindlichkeitserscheinungen unbekannt. Es ist sogar nicht einmal zu sagen, ob die autonomen Bahnen oder eine für die Impulserzeugung wichtige Zentralstelle auf den Dauerreiz des Arsens hin erkranken oder einfach erlahmen.

Im Falle der Arsenvergiftung ist weiter hinzuzufügen, daß wir letzten Endes noch nicht sagen können, ob hier die Arsenschädigung des vegetativen Nervensystems als einzige Ursache in Frage kommt. Alle unsere Arsenstudien, wie die der meisten Autoren, sind beim syphilitischen Patienten gemacht. Bei der Quecksilber- und Wismutschädigung liegen die Verhältnisse ähnlich. Es ist deshalb durchaus denkbar, daß hier das spezifische Gift des Syphiliserregers einen disponierenden Einfluß, besonders auf die in dieser Hinsicht empfindlicheren Individuen, ausübt. Auch das bedarf noch weiterer Untersuchungen. Die Tatsache als solche mußte erwähnt werden, da die Darstellung des Verlaufs von Arsenschädigungen der Haut dazu dienen sollte, Einblick in die Art der Hautschädigung zu gewinnen, die das klinische Bild eines akuten Erythems und Exanthems begleitet oder es bedingt. Gerade bei der Syphilis muß daran gedacht werden, daß Hauterscheinungen, besonders der unbehandelten Syphilis, einen großen Teil der klinischen Bilder charakterisieren. Dazu kommt die Erfahrungstatsache einer gewissen Affinität der Spirochäten zu den Gefäßen, so daß eine höhere Empfänglichkeit der syphilitischen Patienten für solche Arsenschädigungen, gerade für das Vasomotorensystem, sicherlich nicht ausgeschlossen werden kann.

So wichtig diese Frage für den Verlauf der Syphilis und besonders für die Entstehung gewisser Hauterscheinungen der Syphilis ist, ist sie jedoch für die hier behandelte Problemstellung von geringerer Bedeutung, denn es kommt hier auf das Wesen der bei dem akuten Auftreten von Erythemen und Exanthemen bestehenden Störung in der Hautfunktion als solche und ihre Beziehungen zu denen anderer Organe an. Daher ist es hier erst von sekundärer Bedeutung, ob die individuell geringere Widerstandsfähigkeit der vegetativen Funktionen durch das Syphilisgift oder durch konstitutionelle Faktoren bedingt ist.

VI.

Ehe am Schluß dieser Ausführungen kurz darauf eingegangen werden soll, wie weit die hier dargestellten Verhältnisse auf andere, klinisch ähnliche oder gleichartige Krankheitsbilder übertragen oder in anderer Weise verallgemeinert werden können, sei hier zuerst zusammengefaßt was die mitgeteilten Studien über die Pathogenese der Arsendermatitis als solche ergeben haben.

1. Unmittelbar nach der Einspritzung von Salvarsan oder Neosalvarsan kommt es durch den Blutstrom zu einer mechanischen Ein

schwemmung nachweisbarer Arsenmengen in fast alle Gewebe, die vom Kreislauf erreicht werden.

2. Im Anschluß daran (mit diesem Verschwinden des injizierten Arsens aus der Zirkulation) wird eine Reaktion innerhalb des gesamten vegetativen Nervensystems erkennbar an einem plötzlich eintretenden „sympathischen" Übergewicht im Tonus der peripheren Gewebe und Gefäße und einem gleichzeitigen „parasympathischen" Übergewicht im Tonus der Organe des Splanchnicusgebietes.

3. Gleichzeitig damit beginnt eine aktive Abgabe des Arsens aus der Peripherie und Ansammlung in der Leber, wahrscheinlich auf Grund der beschriebenen reflexartigen Tonusänderung der beiden Organgruppen, die in ihrer Gesamtheit eine gemeinsam regulierte, kooperative Tätigkeit anzeigen.

4. Die zuerst deutliche Einstellung „sympathischen" bzw. „parasympathischen" Übergewichts bleibt in geringem Grade während der Dauer der Arsenzirkulation im Organismus bestehen. (Dadurch gleichmäßige Ausscheidung, dauernd gleichmäßige Arsenkonzentration im Blut, allmähliche Abnahme der in den peripheren Geweben lagernden Arsenmengen.)

5. Mit dem Einsetzen einer als Arsenerythem oder -exanthem bekannten klinischen Veränderung der Haut läßt plötzlich diese wechselseitige „sympathische" bzw. „parasympathische" Tonusänderung der beiden Organgruppen, zum mindesten was die Haut anbelangt, nach und macht einem mehr oder minder vollständigen Tonusverlust im Hautorgan Platz. Gleichzeitig hört die Arsenausscheidung aus dem Körper auf, die Arsenkonzentration im Blut sinkt fast auf Null. Der Arsen-„Stoffwechsel" der Haut und damit die Abgabe von Arsen von der Haut nach außen und an das zirkulierende Blut ist gestört. Die klinischen Symptome des Erythems zeigen eine Störung im Gefäßtonus und dadurch bedingte Störung der Gefäßfunktion an, und die mehr oder weniger vollständige Einstellung des Hautstoffwechsels deutet auf eine Störung der Gewebsfunktionen hin. Da in der Haut selbst zu dieser Zeit noch keine nachweisbaren anatomischen Schädigungen vorhanden sind, und da weiterhin die Hautfunktionen nach Natriumthiosulfatbehandlung sehr rasch wieder aufgenommen werden können, so müssen diese funktionellen Störungen im Hautorgan auf ein plötzliches Aussetzen der vegetativen Regulation zurückgeführt werden.

6. Wird die Störung im autonomen System auf natürlichem Wege oder durch die Therapie (Natriumthiosulfat) wieder normal und damit der Hauttonus wiederhergestellt, so gewinnt die Haut gleichzeitig ihre Funktionen wieder, Arsen erscheint wieder in der früheren Konzentration im Blut, und die Gesamtausscheidung setzt wieder ein. Bleibt die Störung länger bestehen, so kommt es infolge weiterer Arseneinschwem-

mung in die Haut und fehlender Abgabe aus der Haut zur weitgehenden Beeinträchtigung bis Zerstörung der Hautelemente durch die nun giftig werdende Arsenkonzentration und damit zum klinischen Bilde der prognostisch ungünstigen Dermatitis exfoliativa.

7. Das Erythem und ähnliche Erscheinungen am Vasomotorensystem der Haut im Verlauf einer Arsenbehandlung sind Zeichen einer Überreizung des vegetativen Nervensystems, dessen normale Funktion für die Arsenausscheidung in allen ihren Teilen unerläßlich ist. Sie zeigen eine schwere funktionelle Störung des Hautorgans an. Die ausgebildete Dermatitis exfoliativa ist das klinische Bild der auf Grund dieser funktionellen Störung des Hautorgans eintretenden Arsenanhäufung in der Haut mit direkter Arsenvergiftung der Hautelemente.

VII.

Die Arbeiten über die Pathogenese der Arsenschädigungen der Haut wurden unternommen, um an einem klinischen Beispiel zu untersuchen, welche Änderungen im physiologischen Verhalten der Haut und anderer Organe die Entstehung klinischer Erscheinungen vasculärer Art, wie die eines Erythems und Exanthems, bedingen, und welche Änderungen in den Funktionen der Haut während der Dauer dieser klinischen Phänomene angenommen werden müssen. Durch das Vorhandensein eines chemisch analysierbaren Körpers und der Möglichkeit einer Feststellung der in den Körperflüssigkeiten und -geweben vorhandenen Mengen bei den Arsenschädigungen ließ sich die Einschränkung im Hautstoffwechsel während der klinischen Erythem- und Exanthembildung und das Wiedereinsetzen des Hautstoffwechsels mit dem Zurückgehen der klinischen Erscheinungen am Hautgefäßsystem nachweisen. Damit wurde es auch möglich, an verschiedene Fragen von allgemeiner Bedeutung heranzugehen, die in der Einleitung zu diesen Ausführungen bereits erwähnt wurden, und die besonders in das Gebiet der akuten exanthematösen Infektionskrankheiten und in zweiter Linie auch in das Studium subakuter Exantheme, wie das des sekundär syphilitischen Stadiums, hineinführen. Sowohl bei den ersteren, bei denen uns der Erreger des Krankheitszustandes noch nicht bekannt ist, wie bei dem plötzlichen Exanthemausbruch der Syphilis, wird auf Grund der vorliegenden Befunde nunmehr zu untersuchen sein, wie weit Faktoren wie die im Vorhergehenden beschriebenen, auch für diese Exantheme in Betracht kommen. Untersuchungen darüber sind seit längerer Zeit im Gange. Sie beschäftigen sich einmal mit der Feststellung der eigentlichen Funktionsstörungen in der Haut, nicht nur nach Ausbruch des Exanthems, sondern derjenigen, die zum Exanthem führen. Wir kommen damit zu der zweiten Fragestellung, ob die Ursache der Funktionsstörung im Hautorgan auf toxischen Wirkungen kreisender Substanzen

auf die Haut beruhe, oder ob die am Exanthem erkennbare Haut-
schädigung auf Störungen in ihrer vegetativ nervösen Regulation
zurückgeht.

Zwei Dinge ließen sich auf Grund der bisherigen Befunde gegenüber-
stellen: Kommt es auf Grund von Änderungen in der „vegetativen"
Einstellung der peripherischen Organe zu Änderungen im Tonus des
Hautorgans, so sind die Hautfunktionen ungestört, sie sind jedoch in
hrer Anpassungsfähigkeit temporär gewissen Grenzen unterworfen,
lie durch die Art der Tonusänderung bestimmt werden. Damit ist ein,
n seiner Intensität veränderlicher Faktor *für den Ablauf von Haut-
eaktionen allgemeiner und lokaler Art festgestellt, der von dem, den Haut-
onus regulierenden, vegetativen Nervensystem abhängt.*

Neben diesem übergeordneten, den Gesamttonus des Hautorgans
ınd die Beziehungen seiner Funktionsleistungen zu denen anderer
)rgane regulierenden, vegetativen Nervensystem besteht im Hautorgan
elbst eine Regulierung koordinierter Funktionen und Reaktionen,
lie unter normalen, wie pathologischen Verhältnissen im Gesamtkörper
virksam bleibt, und von der die eigentlichen Hautleistungen abhängen.
*Mit diesen ist ein zweiter, in sich ebenfalls vielfach variabler Faktor
eder normalen oder pathologisch geänderten Hautfunktion und Haut-
eaktion für deren Verständnis zu berücksichtigen. Und zwar handelt es
ich um die wirklich autonome und vielfach organspezifische, eigentliche
Hautleistung, wie Wärmeabgabe, Schweißbildung usw.*

Ob diese letzteren auch in ihrer Spezifität von dem übergeordneten
egetativen Nervensystem bestimmt werden können, wird sich wohl
aum vollständig beantworten lassen. Denn wenn es z. B. auf „para-
ympathische" Impulse hin zur gesteigerten Wasser- und Wärmeabgabe
ommt (wie im hypoglykämischen Zustand), so kann sehr wohl die
rtliche autonome Funktion spezifisch auf die vegetativ bedingte, reine
'onusänderung reagieren. Doch steht der jeweilige lokale Funktions-
nd Reaktionsablauf unzweifelhaft unter dem bindenden Einfluß des
bergeordneten vegetativen Systems, von dem besonders die Intensität
er örtlichen Leistung abhängt. So ist z. B. während der „sympathischen"
Einstellung des Hautorgans im Fieber jede Reaktion und Funktions-
istung, die mit Gefäßerweiterung verbunden ist, verzögert und im
chüttelfrost ganz aufgehoben, während umgekehrt jede, mit Gefäß-
ontraktionen verbundene Hautreaktion entsprechend beschleunigt
nd vertieft wird. Man braucht nur an die klinische Beobachtung zu
rinnern, daß im Fieber die geringste Abkühlung der Außentemperatur
icht zum Frieren, d. h. zur übermäßigen Zusammenziehung der Haut-
efäße mit allen ihren Folgen, Kältegefühl und Zittern, führt, während
elbst übermäßige Erwärmung keine Schweißbildung auslöst. Um-
ekehrt liegen die Verhältnisse, wenn, wie im Insulinschock, eine ex-

trem „parasympathische“ Tonuseinstellung des Hautorgans dur
Impulse veranlaßt wird, die über das vegetative System auf die Ha
wirken. Hier wird gewissermaßen zwangsläufig die in der Haut selb
entstehende und durchgeführte spezifische Hautleistung der Wärm
abgabe bis zur intensiven Schweißbildung ohne jeden Bedarf einfa
durch die Tonusänderung ausgelöst und so durch intensive Wärmeabgab
oft unter enormer Schweißabsonderung, eine Untertemperatur d
Körpers hervorgerufen.

Hiervon prinzipiell zu trennen sind Zustände von akut eintretend
Erythemen und anderen Hautgefäßstörungen. Bei ihnen kommt
durch Störungen im übergeordneten vegetativen Nervensystem
einer plötzlichen Tonusabnahme im Hautorgan und damit durch i
einzelnen noch ungeklärte Folgen der wahrscheinlich kompliziert
Zusammenhänge letzten Endes zu einer tatsächlichen schweren Störu
des Hautstoffwechsels für die Dauer der klinischen Erscheinunge
Damit ist ein Paradigma für den Krankheitsverlauf in der Haut währe
solcher klinischen Krankheitserscheinungen an der Körperobefläc
gegeben, das sich aus verschiedenen, in sich genau abgegrenzten Fa-
toren zusammensetzt. Es ist natürlich damit noch nicht mögli
diese bei den Arsenschädigungen der Haut gemachten Feststellung
ohne weiteres auf andere ähnliche Krankheitserscheinungen am Ha-
organ zu übertragen. Es ist aber damit die Möglichkeit gegeben, a
dem klinischen Symptomenbild der Gefäßfunktionsstörung auf
Art der gleichzeitigen Gewebsstörung zu schließen und nun dara
Beobachtungen und Untersuchungen an anderen erythem- und exa-
themartigen Zuständen aufzubauen.

Wir denken dabei in erster Linie an die bereits erwähnten akut
exanthematischen Infektionskrankheiten, die mit dem Ausbruch
Exanthems höchstwahrscheinlich eine ähnliche funktionelle Störu
im vegetativen System zeigen. Es wird darüber nach Beendigung
bereits begonnenen Untersuchungen auf diesem Gebiet noch eingehe
zu berichten sein. Weiter wird man versuchen müssen festzustell
welche Folgen diese plötzlichen Störungen im Hautstoffwechsel und
dadurch bedingte Anhäufung von Stoffwechselprodukten im Ha-
gewebe für den Ablauf solcher Infektionskrankheiten und evtl. für
Immunität haben. Dabei wird mit Sicherheit anzunehmen sein, daß
infolge dieser eigenartigen funktionellen Störung im Hautorgan, die s
klinisch durch dieses plötzliche Auftreten des Exanthems manifesti
zu einer Anhäufung von mehr oder minder toxischem Material im Ha-
organ selbst kommt. Zu diesem toxischen Material gehören dabei ni
nur die unter normalen Verhältnissen entstehenden Stoffwechselschlack
sondern die wahrscheinlich sehr spezifischen Toxine pathogener Kei
(*Dick*: Toxin des Scharlachs). Auch im Scharlach kommt es zu ei

Dermatitis exfoliativa, d. h. ebenfalls zu einem Zugrundegehen von Hautelementen, die höchstwahrscheinlich eine übermäßige Toxinanhäufung in der Gegend der betroffenen Hautpartien anzeigt. Weiter spielen ganz wesentliche Fragen über die bei den akuten Infektionskrankheiten bekannten, fast ausnahmslos lebenslänglichen Immunitätsbildungen in diesem Zusammenhang eine Rolle. Wir wissen, daß sich gerade durch diese fast absolute Immunität die akuten exanthematischen Erkrankungen von allen anderen Infektionskrankheiten unterscheiden. Die bisherigen Studien auf diesem Gebiet und die Erfahrungen mit der seit anderthalb Jahrhunderten bekannten Pockenimpfung lassen es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß diese innige Kontaktwirkung zwischen zum Teil hochtoxischen Stoffwechselprodukten und den Hautelementen gerade für die Immunitätsbildung hohe Bedeutung hat. Werden diese Stoffe unter gewöhnlichen Umständen als solche aus dem Hautverband ins Blut ausgeschieden, um in der Leber entgiftet und endgültig aus dem Körper ausgeschieden zu werden, so unterbleibt (analog den Verhältnissen bei der Arsenschädigung) unter den beim Exanthem vorhandenen Bedingungen diese Abgabe der toxischen Stoffe an die Zirkulation, und damit tritt die Notwendigkeit der Entgiftung innerhalb des Hautzellenverbandes ein, die auch nach unseren klinischen Erfahrungen beim Scharlach tatsächlich geleistet werden kann. Viele andere Fragen ergeben sich daraus gerade für diese Gruppe von Krankheiten. Aber auch chronische oder Spät-Exantheme, wie das sekundäre Stadium der Syphilis, werden nach ihrem Verhalten in dieser Richtung zu untersuchen sein. Auch darüber wird nach Fortführung der dieses Gebiet betreffenden Arbeiten berichtet werden.

Es handelt sich im ganzen um Fragen klinischer und pathologisch-physiologischer Art bei den mit erythem- oder exanthemartigen Hauterscheinungen einhergehenden Krankheitsbildern. Wir brauchten für eine eingehendere klinische Deutung dieser Symptome die Feststellung, welcher Art die Schädigung im Hautorgan ist, die gleichzeitig mit dem Auftreten vaskulärer Erscheinungen zustande kommt und während der Dauer ihres Vorhandenseins besteht.

An Hand der bei der Arsenschädigung der Haut gemachten Feststellungen läßt sich für das Wesen und die klinische Bedeutung akut auftretender allgemeiner Krankheitssymptome am Hautorgan mit vornehmlicher Beteiligung der Gefäße sagen, daß es sich auch bei diesen mit Wahrscheinlichkeit um eine primäre funktionelle Störung im vegetativen System handelt, wahrscheinlich als direkte Folge des jeweilig vorhandenen toxischen Agens. Nicht sicher ist, ob die funktionelle Störung nur das übergeordnete vegetative System oder auch das autonome Regulationssystem der Haut selbst betrifft. Tatsächlich kommt es jedoch zu einer nachweisbaren wesentlichen Einschränkung bzw.

zur völligen Aufhebung des bis dahin regulierten Organstoffwechsels der Haut, innerhalb dessen die funktionelle Gefäßstörung, die unmittelbar zu den klinischen Symptomen führt, nur einen Teil bildet.

Es steht weiter fest, daß zu Beginn der klinischen Hauterscheinungen die Hautelemente ungeschädigt sind. Kommt es bei sehr kurzer Dauer solcher funktionellen Störungen im vegetativen System nicht zur Ablagerung zelltoxischer Substanzen im Hautorgan, so bleibt jede spätere Hautläsion aus. (Hierzu gehören wahrscheinlich die Überempfindlichkeitsdermatosen.) Wird aber infolge längerer Dauer der Stoffwechselstörung und im Körper vorhandener toxischer Stoffe (Arsen, evtl. Scharlachtoxin) eine Ansammlung solcher Toxine im Hautorgan möglich, so bleiben, je nach Dauer und Toxizität, Hautläsionen nicht aus, während andererseits der dadurch bedingte Kontakt zwischen den Hautelementen und den sich im Hautgewebe ansammelnden toxischen Substanzen höchstwahrscheinlich eine hohe Bedeutung für die Immunitätsbildung hat, die gerade nach den Erfahrungen bei den akuten exanthematischen Erkrankungen besondere Wirksamkeit gewinnt.

Literatur.

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 1/2, S. 9—12 u. 71—74; Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 2. — [2]) Klin. Wochenschr. 1926 (im Druck). — [3]) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **261**, 211. 1926. — [4]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **157**. 1914. — [5]) Münch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 33, S. 1349. — [6]) Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 23. — [7]) Münch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 44, S. 1826. — [8]) *Fordyce, J. A., J. Rosen* und *C. N. Myers*, Americ. journ. of syphilis 1923—1926 (16 Abhandlungen). — [9]) *Rosen, J., E. F. Müller* und *C. N. Myers*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **10**, 316, 607. 1924; **12**, 349. 1925. — [10]) *Reiche*, Vortrag Hamburg. ärztl. Verein. Med. Klin. **22**, 291. 1926. — [11]) Arch. of internal med. 1926 (im Druck). — [12]) *Hoff* und *Leuwer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **51**, H. 1/2. — [13]) *Dennie* und *McBride*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **7**, 63. 1923. — [14]) *Ravaut, P.*, Presse méd. **28**, 73. 1920.

Aus der Fakultätsklinik für innere Krankheiten des Leningrader Medizinischen Instituts. — Direktor: Prof. *G. Lang.*)

Beiträge zur Konstitutionsforschung.

1. Urikämie und Konstitution[1]).

Von

D. M. Grotel.

(Eingegangen am 27. Oktober 1926.)

Es ist eine bekannte Tatsache, daß nicht nur die Gicht, sondern
uch andere Krankheiten von Hyperurikämie begleitet werden. Diese
Krankheiten können in zwei Gruppen zerlegt werden: erstens solche, die
ffenbar mit Gicht nichts zu tun haben, bei denen die Hyperurikämie
uf besonderen, mehr oder minder klaren Ursachen beruht (z. B. Leukämie)
ınd zweitens solche, deren Zusammenhang mit der Gicht bald verneint,
ald behauptet wird. Hierher gehört insbesondere das Bronchialasthma,
ie Hypertonie und die Arteriosklerose. Neben den Angaben über häu-
gen Hochstand des Blutharnsäuregehaltes bei den Krankheiten dieser
. Gruppe wird von den Autoren jedoch bemerkt, daß hier die Zahlen
ir die Urikämie sowohl hoch, wie niedrig sein können, d. h. daß der
Iarnsäuregehalt des Blutes in weiteren Grenzen schwanken kann.

Als wir Bestimmungen der Blutharnsäure, vorläufig zu dem Zwecke
m evtl. Störungen des Purinumsatzes bei den genannten Krankheiten
stzustellen (speziell bei Asthma und Hypertonie), auszuführen be-
annen, fanden auch wir bedeutende Schwankungen des Urikämie-
rades. Bei dieser Gelegenheit wurde unsere Aufmerksamkeit aber bald
ıf eine bestimmte gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Niveau der
lutharnsäure und konstitutionellen morphologischen Eigentümlich-
eiten der betreffenden Fälle gelenkt. Ein systematisches Studium
ieser Beziehung schien uns umso mehr von Bedeutung zu sein, als die
oderne Konstitutionsforschung es zu ihren wesentlichen Aufgaben
chnen muß, den Zusammenhang zwischen morphologischen, äußeren
onstitutionsmerkmalen und bestimmten biochemischen Eigenschaften
r betreffenden Personen genauer festzustellen.

---

[1]) Die Untersuchungen, welche dieser Arbeit über Urikämie und Konstitution
ıd der nächstfolgenden Arbeit über Cholesterinämie und Konstitution zu-
unde liegen, sind an demselben Material ausgeführt. Die Resultate beider
beiten sind am Schluß der 2. Arbeit in Tab. 1a und 2a zusammengestellt —
stens, um Raum zu sparen und, zweitens, um einen Vergleich der Cholesterin-
ıd der Harnsäurewerte zu erleichtern.

Es muß zugestanden werden, daß vorläufig unsere Vorstellunge über biochemische Konstitutionstypen faßt nur auf klinischen Eindrücke beruhen. Jedoch der hohe Wert klinischer Beobachtungen überhaupt und besonders derjenigen, die der vorexperimentellen Ära der Klini und den älteren Ärztegenerationen überhaupt angehören, veranlaßten un das biochemische Studium der Konstitution in der von der rein klinische Beobachtung angezeigten Richtung aufzunehmen. Am deutlichste hat die biochemische, auf klinischer Erfahrung beruhende Auffassun der Körperkonstitution in der Arthritismuslehre der französische Schule ihren Ausdruck gefunden. Wie bekannt, wird unter Arthritis mus eine heriditäre Diathese mit einer Neigung zu herabgesetztem un abgeändertem Stoffwechsel verstanden. Diese Neigung hat Autointoxi kation des Körpers mit Produkten des gestörten Stoffwechsels und ein Reihe pathologischer Vorgänge zur Folge. Unter diesen Stoffwechsel produkten steht bekanntlich in der Arthritismuslehre die Harnsäur an erster Stelle. Auf Grund dieser Theorie erklären die französische Kliniker die von ihnen festgestellte Tatsache, daß eine ganze Reih krankhafter Störungen: Gicht, Diabetes, Arteriosklerose, Asthma Lithiasis, Ekzem usw. in den verschiedensten Kombinationen sowoh häufig bei ein und denselben Personen angetroffen werden als auc bei den Mitgliedern bestimmter Familien in vielen Generationen imme wieder auftreten. Wir haben hier somit einen Krankheitsbegriff, de sowohl auf klinischen als biochemischen Vorstellungen beruht. Diese Begriff ist das Produkt einer Zeit, als es noch an chemischen Blutunte suchungsmethoden mangelte oder als diese Methoden noch wenig Ei gang in die Klinik gefunden hatten. Es fehlte also dieser Lehre die ziffern mäßigen Grundlagen über den Chemismus des Blutes und der Gewebe In der neueren Zeit, als die chemische Blutanalyse in die Klinik einge führt wurde, war die Klinik von der konstitutionellen Forschungs richtung abgewichen, und die einfache klinische Beobachtung war i den Hintergrund getreten. Diese Verhältnisse haben dahingeführ daß der alte Arthritismusbegriff, der sicher einen gesunden Kern en hält, nicht in engeren Zusammenhang mit der modernen chemische Blutforschung gebracht und daß speziell der Gehalt an Blutharnsäu zu seiner Stütze nicht in dem nötigen Maß verwertet worden ist. Nac dem in den letzten 2 Jahrzehnten die konstitutionelle Denkungsart u Forschungsrichtung in die Klinik zurückgekehrt ist, machte sich das d exakten Forschung eigene Bestreben geltend, den Konstitutionsbegri vor allem durch sichere *morphologische* Vorstellungen in zahlenmäß ausgedrückten Verhältnissen zu stützen. Auf diese Weise gelang es mo phologische Konstitutionstypen auszuscheiden, oder vielmehr genau zu bestimmen. Hierher gehören die beiden entgegengesetzten Grenztype der hyperstenische (resp. pyknische) und der asthenische Typ. Jetzt ste

wie gesagt, auf der Tagesordnung die Frage, ob einem bestimmten morphologischen Konstitutionstypus bestimmte Stoffwechseleigentümlichkeiten entsprechen. Der klinische Eindruck spricht wiederum dafür, daß ein derartiges Verhältnis besteht und daß im speziellen der morphologische Konstitutionstyp der Hypersthenie dem biochemischen Konstitutionstyp des Arthritismus mehr oder weniger entspricht. Diese Annahme beruht aber vorläufig eben fast nur auf gelegentlichen klinischen Beobachtungen. Wir standen daher vor folgenden 2 Aufgaben: 1. bei einer Reihe im Arthritismus zusammengefaßter Erkrankungen festzustellen, ob ihnen — vorläufig an der Urikämie gemessen — eine Neigung zu Störungen des Purinumsatzes eigen ist oder nicht. 2. Den Zusammenhang zwischen dem vorzüglich morphologischen Begriff der Hypersthenie und dem biochemischen Begriff der Arthritismus genauer zu fixieren und in besonderem festzustellen, in welchem Grade Hypersthenie mit Hyperurikämie einhergeht, insofern diese Störung des Blutchemismus besonders die Gicht charakterisiert[1]), d. h. jene Erkrankung, welche für den Arthritismus besonders typisch, gewissermaßen grundlegend ist.

Wir haben uns in der folgenden Arbeit darauf beschränkt, den Harnsäuregehalt im Blute zu bestimmen, sind uns aber dessen vollkommen bewußt, daß Bestimmungen der Urikämie allein nicht genügen, um das Vorhandensein resp. Fehlen von Störungen des Purinumsatzes und insbesondere einer Neigung zu solchen Störungen sicherzustellen. Daher können vorliegende Untersuchungen nur als Vorarbeit zu systematischen bei der betreffenden Krankheitsgruppe durchgeführten Beobachtungen über das Verhalten der Urikämie und der Harnsäureausscheidung bei bestimmter Belastung aufgefast werden.

Hier muß noch die rein praktische Bedeutung solcher Untersuchungen hervorgehoben werden, indem die Feststellung einer konstitutionell bedingten Disposition zu Störungen des Purinumsatzes, welche in der Folge zu den betreffenden krankhaften Zuständen führen kann, den richtigen Weg zu einer persönlichen Prophylaxe weisen kann.

Im ganzen haben wir über 100 Fälle untersucht und über 150 Bestimmungen der Harnsäure gemacht. Unser Untersuchungsmaterial umfaßt: a) gesunde Personen — 20 Fälle, b) essentielle Hypertonie — 21 Fälle, c) Hypertonie und Atherosklerose — 9 Fälle, d) Hypertonie und Nephrosklerose — 8 Fälle, e) Atherosklerose — 14 Fälle f) Obesitas — 7 Fälle, g) Bronchialasthma — 10 Fälle, h) Gicht — 11 Fälle, i) Lungenemphysem — 4 Fälle. Die Blutharnsäure wurde nach *Folin-Wu* mit dem *Bürker*schen Colorimeter bestimmt. Allgemein gilt nach diesem Verfahren als Norm der

[1]) Vgl. *Lichtwitz*, in *Bergmann* und *Staehelin*, Handbuch der inneren Medizin. 2. Aufl. Bd. IV. 1926. S. 860. „Die Hyperurikämie bei der Gicht ist eine gesicherte Tatsache.“

Urikämie ein Gehalt von 2,5 bis 3,5 mg%, wobei als obere Grenze des normalen Harnsäuregehaltes gewöhnlich ein Gehalt von 3,5 mg% angenommen wird. Das Blut wurde immer nüchtern entnommen. Die morphologische Körperkonstitution wurde mittels des *Pignet*schen Index bestimmt (Verhältnis zwischen Körpergewicht [in Kilo] und Brustumfang [in Zentimetern] einerseits und Körperlänge [in Zentimetern] andererseits), unter Berücksichtigung aller anderen, den morphologischen Konstitutionstyp charakterisierenden Merkmale (Körperbau, Thoraxform, epigastischer Winkel usw.). Als charakteristisch für Normosthenie nahmen wir den Index Pignet + 5 bis + 25, für Hypersthenie unter + 5 und für Asthenie über + 25 an.

Gesunde Personen (Tab. 1 und 1a). In diese Gruppe sind Personen vereinigt, die weder subjektiv noch objektiv Abweichungen von der Norm darboten.

Tabelle 1. Urikämie in Milligramm-Prozent bei Gesunden.

Konstitution	Zahl der Fälle	Schwankungen des Blutharnsäuregehalts	Durchschnittl.
Hypersthenie . . .	10	3,0—4,8 (6,2)[1]	3,7 (4)
Asthenie	10	1,2—3,9	2,5
(Normosthenie) . .		(2,1—4,4)	(3,25)

Der *Durchschnittsgehalt* an Blutharnsäure bei Hypersthenikern hat sich höher als der obere Grenzwert der bisher anerkannten Norm (3,5) und bei Asthenikern gleich dem unteren Grenzwert dieser Norm erwiesen. Es wird daher verständlich, daß es eigentlich bis jetzt keine allgemein anerkannte Norm für den Harnsäuregehalt des Blutes geben konnte. Dieselbe ist verschieden nach verschiedenen Autoren. Die einen setzen die obere Grenze mit 2,5 mg-% an, die anderen mit 3,5 mg-%, und wieder andere halten 4—4,5 mg-% noch nicht für übernormal hoch. Wir halten uns daher für berechtigt anzunehmen, daß für jeden Konstitutionstyp seine eigene Norm anzusetzen ist, weil, wie aus unseren Beobachtungen folgt, z. B., für die asthenische Konstitution 4 mg-% schon als Erhöhung gelten muß, während dieselben 4 mg-% für Hypersthenieker als durchaus normal zu setzen sind. Es ist somit notwendig, den Begriff einer „Konstitutionsnorm" einzuführen. Die erhöhte Urikämie bei hypersthenischer Konstitution muß als Ausdruck einer dieser Konstitution eigenen Trägheit des Stoffwechsels, einigermaßen als eine Gewebsbradythrophie, angesprochen werden.

Indem wir die Festsetzung von Konstitutionsnormen für nötig halten, machen wir selbstverständlich keinen Anspruch darauf, daß die von uns

[1]) 6,2 ist nur einmal festgestellt worden ohne Nachuntersuchung. Daher nehmen wir vorläufig 4,8 als obere Grenze für Hypersthenie und 3,7 als Durchschnitt an.

auf Grund einer Untersuchung an nur je 10 Personen gefundenen Zahlen für extreme Konstitutionstypen endgültig seien; dazu ist unser Material zu gering und nach Lebensalter, Geschlecht usw. nicht verarbeitet. Unsere Normalzahlen haben ausschließlich einen vorläufigen Orientierungszweck; doch glauben wir dieselben zur Analyse unserer Beobachtungen deswegen doch verwerten zu dürfen, weil sich ungemein deutliche und konstante Unterschiede haben feststellen lassen. Als Konstitutionsnorm für Normosthenie nahmen wir gleichfalls nur vorläufig zur Orientierung die Mittelzahlen an und zwar als Durchschnitt 3,25 mit der Schwankungsbreite 2,1—4,4.

Wie schon bemerkt, haben wir in manchen Fällen bei gesunden hypersthenischen Personen im Blut Harnsäurezahlen gefunden, welche bedeutend die allgemeinen geltenden Norm überstiegen (Taf. 1a. Fall 11). Diese Tatsache scheint uns deswegen bemerkenswert, weil ein so hohes Niveau der Blutharnsäure bei relativ jungen hypersthenischen Personen dafür spricht, daß hier — zum mindesten im Purinumsatz — das Gleichgewicht zwischen Assimilation und Dissimilation bereits gestört ist und daß in solchen Fällen persönliche Prophylaxe angezeigt ist. Um den Einfluß der Konstitution auf die Urikämie unter *pathologischen* Verhältnissen zu klären, haben wir die Urikämiezahlen für alle untersuchten Fälle (104) nach den Konstitutionstypen zusammengestellt (Tab. 2).

Tabelle 2 (Urikämie in Milligramm-Prozent).

Konstitution	Zahl der Fälle	Schwankungen des Blutharnsäuregehalts	Durchschnittlich	Über 3.5 in % der betr. Fälle
Hypersthenie . .	73	2,0—9,7	4,6	80
Normosthenie . .	18	2,8—4,6	3,3	30
Asthenie.	13	2,6—3,9	3,1	15

Obesitas (Tab. 2a. Nr. 1—7). Am nächsten der Gruppe gesunder Personen steht eine kleine Gruppe von Fällen, die nichts pathologisches außer einer Störung des Fettumsatzes in Form allgemeiner Adipositas darboten.

Tabelle 3. *Fettsucht* (Urikämie in Milligramm-Prozent).

Konstitution	Zall der Fälle	Schwankungen des Blutharnsäuregehalts	Durchschnittlich
Hypersthenie . .	6	2,0—4,6	3,75
Normosthenie . .	1	2,8	2,8

In 4 von insgesammt 7 Fällen haben wir entschieden hohe Zahlen der Urikämie mit 3,9—4,4 mg-% festgestellt. 6 von den 7 fettleibigen Personen gehörten zum hypersthenischen Konstitutionstyp. Immerhin

schwankte die Urikämie in allen diesen Fällen in den Grenzen der Konstitutionsnorm.

Essentielle Hypertonie und Hypertonie mit Atherosklerose und Nephrosklerose (Tab. 2a. 51—65 und 67—86). Der größeren Übersichtlichkeit wegen bringen wir getrennt 1. unsere Durchschnittswerte bei der sogen. essentiellen Hypertonie, d. h. derjenigen Form der dauernden Blutdruckerhöhung, welche mit keinen wesentlichen, morphologischen Veränderungen in Nieren, Arterien, endokrinen Organen usw. einhergeht, 2. bei Hypertonie mit klinisch nachweislicher Atherosklerose und 3. bei Hypertonie mit Nephro- und Atherosklerose. Die durchschnittlichen Untersuchungsergebnisse finden sich in Tabelle 4.

Tabelle 4. *Hypertonie* (Urikämie in Milligramm-Prozent).

	Konstitution	Zahl der Fälle	Schwankungen des Blutharnsäuregehalts	Durchschnittlich	
Essentielle Hypertonie 21 Fälle	Hypersthenie	15	2,2—7,25	4,6	4,2
	Normosthenie	6	2,8—4,0	3,2	
Hypertonie + Atherosklerose — 9 Fälle	Hypersthenie	6	3,3—8,0	5,2	4,6
	Normosthenie	3	2,8—4,0	3,4	
Hypert. + Atheroskler. + Nephroskler. — 8 Fälle	Hypersthenie	7	3,6—5,2	4,5	
	Normosthenie	1	5,0	5,0	

Aus vorstehender Tabelle ist zu ersehen, daß unter 38 Fällen von Hypertonie Hypersthenie in 28, Normosthenie in 10 Fällen vorlag, während der asthenische Konstitutionstyp keinen einzigen Vertreter gefunden hat. Wenn wir von dem einzigen Fall Normosthenie absehen, der eine besonders hochgradige Urikämie (5,0) aufwies, und bei dem eine schwere Insuffizienz der Nierenfunktion überhaupt und der Harnsäurenausscheidung im speziellen außer Zweifel war, so ist in den übrigen Fällen hinsichtlich des Blutharnsäuregehalts zwischen essentieller Hypertonie und Hypertonie mit klinisch nachweisbarer Athero- und Nephrosklerose kein wesentlicher Unterschied vorhanden. Im besondern ist die Tatsache, daß die Durchschnittshöhe der Urikämie (4,5) in 7 Fällen Hypersthenie mit Hypertonie *und klinisch nachweisbarer Nephrosklerose* (i. e. mit Symptomen funktioneller Nierenstörung) nicht über das in 15 Fällen Hypersthenie mit Hypertonie ohne klinische Nierenstörung festgestellte Niveau (4,6) hinausging, dafür beweisend, daß es nicht angeht, die Urikämie bei Hypertonie als Frühsymptom einer Niereninsuffizienz zu deuten (*E. Krauss*). In dieser Beziehung stimmen unsere Resultate mit denjenigen von *Fishberg* vollkommen überein. Wäre die eben erwähnte Annahme richtig, so müßten wir für die bereits mit ausgesprochenen Funktionstörungen der Niere einhergehenden Hypertoniefälle höhere Zahlen erwarten, als für diejenigen ohne Nierenstörung. Damit soll aber nicht gesagt sein,

laß wir überhaupt eine auf Niereninsuffizienz beruhende Erhöhung les Harnsäuregehaltes im Blut bei Nephrosklerose ablehnen; für die Iyperurikämie in dem erwähnten Normostheniefall mit Hypertonie ınd Nephrosklerose nehmen wir gerade diese Erklärung in Anspruch. Jedoch in den übrigen 37 Fällen und im besonderen für die Hypersthenikern-Iypertoniker mit hohem, die Konstitutionsnorm übersteigendem Blutıarnsäuregehalt müssen wir auf Grund der angeführten Tatsache eine anlere Erklärung der Hyperurikämie suchen. Da die Hypersthenie in dieser Gruppe stark überwiegt (Hypersthenie 28 Fälle, Normosthenie 10 und ein Fall Asthenie), und da gerade bei den Hypersthenikern-Hyperonikern eine ganz ausgesprochene Neigung zu Hyperurikämie besteht, lauben wir annehmen zu sollen, daß letztere eine Begleiterscheinung ler Hypertonie bei Hypersthenikern ist und als Ausdruck einer bereits athologischen Abweichung einer der biochemischen konstitutionellen Eigenschaften dieser Konstitutionsform — oder wenigstens als Ausdruck iner Tendenz in dieser Richtung — aufzufassen ist. Wir stellen uns vor, laß solche der Hypersthenie anhaftende Tendenzen wie die Disposition u Hypertonie, zu Hypercholesterinämie, zu Hyperurikämie, zu Fettucht usw., sich fast immer gemeinsam weiter entwickeln und sich auch leichzeitig einem pathologischen Zustande nähern, daß aber andere ndividuelle Konstitutionseigentümlichkeiten der betreffenden Person der äußere Faktoren den Entwicklungsgrad der einen oder der anderen 'endenz zu einem schon ausgesprochenen pathologischen Zustand betimmen. Daher finden wir bei an Hypertonie mit ihren Symptomen eidenden Hypersthenikern sowohl Hyperurikämie als auch Hyperholesterinämie, bei mit Gicht behafteten Hypersthenikern sowohl Iyperurikämie als auch Hypercholesterinämie usw. Der Hyperurikämie ine ätiologische Rolle in der Hypertonie zuzuschreiben, scheint uns benso fehlerhaft, oder zum mindestens verfrüht, wie die Behauptung, aß die Hypertonie durch Hypercholesterinämie bedingt ist (*Westphal*). Vir haben ja in keinem einzigen von den 9 Fällen von Hypertonie bei *'ormosthenikern* eine über die Grenze der Konstitutionsnorm hinausehende Urikämie feststellen können. Was den schon zweifach erähnten Normostheniker mit Hyperurikämie anlangt, so bestand bei ım eine Nephrosklerose im Stadium der schweren terminalen Niereniısuffizienz.

Atherosklerose (ohne Hypertonie) vgl. Tabelle 2a, Fall 35—48.

Tabelle 5. *Atherosklerose* (Urikämie in Milligramm-Prozent).

Konstitution	Zahl der Fälle	Schwankungen des Blutharnsäuregehalts	Durchschnittlich
Hypersthenie . . .	10	2,0—5,0	3,9
Normosthenie . . .	4	2,8—4,0	3,1

Wir sehen somit an unseren Atherosklerosefällen ohne Hypertoni
eine nur geringe Neigung zum Ansteigen des Blutharnsäuregehaltes
Diese Neigung ist so schwach ausgeprägt, daß ihr keine Bedeutung zu
geschrieben werden kann.

Bronchialasthma. Vgl. Tabelle 2a, Nr. 88—97.

Es ist bekannt, daß die französische Klinik schon längst das Bronchial
asthma der Arthritismusgruppe anreiht und dabei der Störung de
Purinumsatzes eine pathogenetische Bedeutung zuspricht. Von diesen
Gesichtspunkt aus war es von Interesse den Beziehungen zwische
Bronchialasthma und Blutharnsäuregehalt nachzugehen, speziell unte
Berücksichtigung des Konstitutionstypus in jedem einzelnen Falle

Tabelle 6. *Bronchialasthma* (Urikämie in Milligramm-Prozent).

Konstitution	Zahl der Fälle	Schwankungen des Blutharnsäuregehalts	Durchschnittlich
Hypersthenie . . .	6	4,0—9,7	5,5
Normosthenie . . .	1	—	4,2
Asthenie	3	2,6—3,7	3,1

Fast in allen 10 Fällen haben wir somit bei Bronchialasthma einen An
stieg der Blutharnsäure im Vergleich zur Konstitutionsnorm festgestellt
Dementsprechend übersteigt auch das Durchschnittsniveau der Urikämi
sowohl bei hypersthenischen als auch bei asthenischen Asthmatikern be
deutend die konstitutionellen Durchschnittsnormen. Der Einfluß der Kon
stitution findet auch hier deutlichen Ausdruck, aber auch die Astheni
gibt eine relative Hyperurikämie. Damit scheint die Annahme eines Zu
sammenhanges von Bronchialasthma mit Arthritismus und von Bronchial
asthma speziell mit Gicht eine Stütze zu gewinnen. Jedoch für bindend
Schlüsse über die Ätiologie, Pathogenese und Therapie des Asthma vo
diesem Standpunkt aus ist selbstverständlich ein größeres Untersuchungs
material und eine genauere Bestimmung des Purinumsatzes bei Bronchia
asthma erforderlich. Immerhin sind unsere Untersuchungsresultate ir
Verein mit den Beobachtungen von *Reicher* und *Stein*, *A. Mayer* un
Thannhauser, welche durch Injektion von Purinbasen typische Anfäll
bei Bronchialasthmatikern hervorrufen konnten, bemerkenswert.

Gicht. Tabelle 2a, Nr. 10—20. Unser geringes Untersuchungsmateri
über Gicht berechtigt uns zu keinen bindenden Schlußfolgerungen. W
behalten uns vor, nach einiger Zeit, nachdem unser Material angewachse
und unsere Arbeit über die Toleranzbestimmung verschiedener Konst
tutionsgruppen gegenüber einer Harnsäurebelastung zu Ende geführt sei
wird, auf die Gicht und das Harnsäureniveau bei derselben zurückzukon
men. Hier beschränken wir uns darauf, die Ergebnisse anzuführe
(Tab. 7) und zu bemerken, daß, wie für alle aufgezählten Krankheite
so auch für die Gicht, 2 Tatsachen hervorzuheben sind:

Tabelle 7. *Gicht* (Urikämie in Milligramm-Prozent).

Konstitution	Zahl der Fälle	Schwankungen des Blutharnsäuregehalts	Durchschnittlich
Hypersthenie . . .	9	3,6—5,5	4,6
Normosthenie . . .	2	3 —4,6	3,8

1. daß der hypersthenische Typ unter Gichtkranken überwiegend verreten ist und 2., daß der Durchschnittsgehalt des Blutes an Harnsäure ei gichtkranken Hypersthenikern die Konstitutionsnorm übersteigt.

Wenn wir zum Schluß den Versuch machen, auf die eingangs getellten 2 Fragen Antwort zu geben, so läßt sich zunächst hinsichtlich er 2. Frage folgendes feststellen. Was die Urikämie betrifft, so haben ir zwischen morphologischer und biochemischer Konstitution, wenn ieser Ausdruck zulässig ist, eine ganz bestimmte Beziehung in dem Sinne estgestellt, daß gewissen morphologischen Konstitutionsmerkmalen ine bestimmte Höhe des Blutharnsäuregehaltes entspricht und zwar, aß Hypersthenie mit relativer Hyperurikämie einhergeht, während sthenie mit relativer Hypourikämie verbunden ist. Die im Bereich es Arthritismus zusammengefaßten pathologischen Zustände haben ir zwar überwiegend bei Hypersthenikern nachweisen können, jeoch kommen dieselben hin und wieder auch bei Normosthenikern or. Im letzteren Falle, wenn eine Krankheit aus der Arthritisgruppe ei einem Normostheniker zur Beobachtung kommt, ist der Blutharnuregehalt in der Regel innerhalb der Grenzen der Konstitutionsnorm. ine Ausnahme macht nur das Bronchialasthma, welches auch bei sthenikern mit einer Hyperurikämie einhergeht. Folglich muß die yperurikämie, welche bei den Krankheiten der Gruppe des Arthritismus ie Regel zu bilden scheint, darauf zurückgeführt werden, daß diese pathogischen Zustände ganz vorwiegend sich bei Hypersthenikern entwickeln, elchen eine konstitutionell bedingte, sich in der Hyperurikämie äußernde isposition zur Störung des Purinumsatzes eigen ist. Die Hyperurikämie ann in diesen Fällen also nicht als Ursache resp. Folge der betreffenden rankheit angesehen werden, sie ist vielmehr eine Äußerung derjenigen onstitution, welche zu den betreffenden Krankheiten disponiert. ypersthenie ist mit konstitutionell bedingter Disposition zu Hyperuriämie, Hyperglykämie, Hypertonie usw. verbunden. Nimmt die der ypersthenie eigentümliche Neigung zu diesen Störungen des Stoffechsels resp. zu der betreffenden Einstellung des vegetativen Nervenystems und der mit ihm eng verbundenen endokrinen Organe zu, so ellt sich der entsprechende pathologische Zustand in einer, zwei oder ehreren der erwähnten Richtungen ein, je nachdem welche Faktoren inzukommen. Unter dem Einfluß solcher exogener oder endogener dividuell-konstitutioneller Faktoren entwickelt sich beim betreffenden

Hypersthenik er entweder Gicht oder Atherosklerose oder Hypertonie aber die klinische Untersuchung offenbart in diesen Fällen auch die anderen, der entsprechenden Konstitution eigentümlichen Veränderungen des Stoffwechsels resp. der Einstellung des vegetativen Nervensystems und des endokrinen Systems. Diese Veränderungen müssen *alle* besonders deutlich ausgeprägt sein, eben wenn beim betreffenden Individuum die konstitutionelle Abweichung der Funktion genannter Systeme sich bereits soweit entwickelt hat, daß dieser oder jener hinzukommende Faktor schon zu einem ausgesprochenen pathologischen Zustande in einer der betreffenden Richtungen geführt hat. Von diesem Standpunkte aus ist es verständlich, daß wir die für die hypersthenische Konstitution charakteristische Hyperurikämie nicht nur bei der Gicht sondern auch bei der Hypertonie, beim Asthma usw. in verstärktem Grade, auch wenn gichtische Erscheinungen fehlen, vorfinden. Wie gesagt, ist es wohl anzunehmen, daß die Entwicklung der betreffenden krankhaften Erscheinungen eine Mitwirkung noch anderer zum Teil vielleicht ebenfalls konstitutioneller Momente voraussetzt. So mag die vererbte Neigung bestimmter Gewebe Harnsäure zu retinieren (Uratohistechie), welcher von der modernen Gichtforschung die entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Gicht zugesprochen wird, bei Hypersthenikern zu Gicht führen, weil bei ihnen eben schon eine konstitutionelle Hyperurikämie besteht. Eine angeborene oder erworbene Neigung des elastischen Gewebes der Arterien Cholesterin zu retinieren, wird beim Hypersthenik er eine schnellere und stärkere Entwicklung der Atherosklerose zur Folge haben, weil bei ihn eben eine konstitutionelle Hypercholesterinämie vorhanden ist.

Was die erste Frage anlangt, ob auf Grund einer Störung des Purinumsatzes und dadurch bedingter Hyperurikämie sich eine Reihe pathologischer Zustände zusammenfassen lassen — eine solche Annahme liegt dem Begriff des Arthritismus ja zugrunde — so müssen wir darauf hinweisen, daß bei Fettsucht und bei Atherosklerose (ohne Hypertonie) ein deutliches Ansteigen des Blutharnsäuregehaltes im Vergleich zu Konstitutionsnorm sich *nicht* hat feststellen lassen. Es ist somit *von diesem Standpunkt* aus zweifelhaft, ob diese Zustände dem Arthritismus angehören. Wenn wir sehen, daß Gicht oder Hypertonie so oft mi Fettsucht und Atherosklerose einhergehen, so ist für diese Einigung di hypersthenische Konstitution und nicht der Arthritismus verantwortlich zu machen — soweit wir letzteren als durch Hyperurikämie gekennzeichnet annehmen. Dagegen haben wir sowohl bei Hypertonie als auch besonders bei Asthma eine zum mindesten ebenso stark ausgeprägte Hyperurikämie nachweisen können wie bei der Gicht. Zusammenfassend läß sich sagen, daß es uns zweifelhaft erscheint, ob der Begriff des Arthritismus aufrecht erhalten zu werden verdient, sofern die Hyperurikämi für ihn als Kriterium gilt. Zweckmäßiger erscheint es zu sein, die be

prochenen pathologischen Zustände vom Gesichtspunkt der hyper-thenischen Konstitution zusammenzufassen, wobei dieser Konstitu-ionsbegriff nicht nur morphologisch, sondern auch biochemisch aufzu-assen ist.

Schlußfolgerungen.

1. An dem Blutharnsäuregehalt gemessen, besteht eine bedeutende Übereinstimmung zwischen dem Konstitutionsbegriff vom morphologi-chen und vom biochemischen Standpunkt aus. Gesunde Personen hyper-thenischer Konstitution haben einen annähernd um 50% höheren Blutharn-äuregehalt als ebensolche Personen asthenischer Konstitution (3,7 u. 2,5).

2. Für einen jeden Konstitutionstyp muß seine eigene Konstitutions-orm der Urikämie aufgestellt und an ihr pathologische Abweichungen es Blutharnsäuregehaltes gemessen werden.

3. Hypertonie, Atherosklerose, Fettsucht und Gicht wird in zirka 0% der Fälle bei Hypersthenikern und in den Restfällen mit 30% bei Normosthenikern beobachtet. Bronchialasthma haben wir 6mal bei Hypersthenie, 1mal bei Normosthenie und 3mal bei Asthenie angetroffen.

4. Essentielle Hypertonie und Hypertonie in Verbindung mit Athero-klerose und Nephrosklerose in ausgeprägter Form gehen in der Regel, n Vergleich zur Konstitutionsnorm, mit Hyperurikämie einher, jedoch ur bei Hypersthenikern.

5. Bei Fettsucht und Atherosklerose schwankt die Urikämie in den Grenzen der Konstitutionsnorm.

6. Bronchialasthma haben wir sowohl bei Hypersthenikern als auch ei Asthenikern von hochgradiger Hyperurikämie begleitet gefunden.

7. Die Hyperurikämie bei den Krankheitszuständen, die im Arthri-smus zusammengefaßt sind, kann als Ausdruck einer konstitutionell edingten Abweichung im Stoffwechsel aufgefaßt werden, die durch ie hypersthenische Konstitution, auf deren Boden die genannten Krank-eitszustände ganz vorwiegend entstehen, bedingt ist.

Literatur.

[1]) *Bauer,* Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheit. 1924. — *Gudzent,* Zeitschr. f. klin. Med. **99**, 20. 1923. — [3]) *Fishberg,* Arch. f. intern. Med. **4**, 462. 1924. — [4]) *Hitzenberg, K. Richter-Knittner,* Wien. Arch. f. inn. Med. **2**, 189. 921. — [5]) *Czoniczer,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, 289. 1922. — [6]) *Kylin,* Die Hyper-niekrankheiten. 1926. — [7]) *Krauss, E.,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 340. 1922. — *Kocher, R.,* Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1914. — [9]) *Lindemann,* Zeit-hr. f. exp. Pathol. u. Therapie **15**. 1914. — [10]) *Lichtwitz,* in Bergmann und Staechelin. andbuch der inneren Medizin. 2. Aufl. Bd. IV. 1926. — [11]) *Mendel, E.,* Zeitschr. klin. Med. **99**, 400. 1924. — [12]) *Mayer, A.,* Zeitschr. f. klin. Med. **81**, 438. 1915. —) *Tanhauser* und *Weinschenk,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**, 100. 1922. — [14]) *Stein* nd *Reicher,* zitiert nach *A. Meyer.* — [15]) *Schmiedmann, M.,* Virchows Arch. **237**. 921; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1925. — [16]) *Westphal,* Zeitschr. f. klin. ed. **101**. 1925.

(Aus der Fakultätsklinik für innere Krankheiten des Leningrader Medizinischer
Instituts. — Direktor: Prof. *G. Lang.*)

Beiträge zur Konstitutionsforschung.

2. Blutcholesteringehalt und Konstitution.

Von
A. L. Mjassnikow.

(Eingegangen am 27. Oktober 1926.)

Der normale Gehalt des Blutes an Cholesterin wie auch an anderer
Bestandteilen kann nicht als genau festgestellte Größe angesehen werden
Es genügt darauf hinzuweisen, daß von verschiedenen Autoren, sogar ir
dem Falle, wenn sie ein und dieselbe Bestimmungsmethode gebrauchten
der normale Cholesteringehalt ganz verschieden angegeben wird, gan
zu schweigen von den großen Differenzen des normalen Cholesterin
gehalts bei Benutzung verschiedener Methoden (siehe das Referat vor
Hueck in den Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesell
schaft 1925). Soweit diese Differenzen nicht methodologisch beding
sind, veranlassen sie unter anderem die Frage aufzustellen, ob die Größ
der Cholesterinämie bei Gesunden in Zusammenhang steht 1. mit den
konstitutionellen Typus und 2. mit dem Ernährungszustand.

Andererseits kann der Cholesteringehalt des Blutes verändert sei
bei anscheinend Gesunden in den frühesten Stadien der betreffende
Stoffwechselerkrankungen, wenn noch weder subjektive, noch objektiv
Krankheitserscheinungen vorhanden sind. In diesen Fällen ist die Ver
änderung der Blutzusammensetzung vorderhand die einzige Äußerun
der betreffenden Stoffwechselstörungen im Organismus. Da dem Chole
sterin in der Pathogenese solcher Leiden wie Atherosklerose und Gallen
steine eine wichtige Rolle zugeschrieben wird, entsteht die Aufgabe, da
Auftreten der Hypercholesterinämie in den Frühstadien dieser Erkran
kungen zu verfolgen. In dieser Hinsicht ist die Frage der Norm des Blut
cholesteringehalts von besonderer Wichtigkeit, speziell ihre Abhängig
keit von der Konstitution, da die erwähnten Krankheiten mehr ode
weniger zu der konstitutionellen Krankheitsgruppe gehören, jedenfal
einem bestimmten Konstitutionstypus vorwiegend eigen sind.

Die gegenwärtige Konstitutionslehre hat mit Hilfe der Statistik ei
Zahlenfundament für die intuitiv gewonnenen Vorstellungen der alte

Cliniker geschaffen. Sie hat präziser die verschiedenen konstitutionellen Typen ausgearbeitet und hat genauer festgestellt, bei welchen Typen be-timmte Erkrankungsformen häufiger auftreten. Jeder konstitutionelle Typus trägt „sein eigenes Potential für krankhafte Abweichungen in sich ınd weist daher im Gebiete der Pathologie eine Neigung zu bestimmten oathologischen Prozessen, zu einer bestimmten Erkrankungsgruppe auf.“ *M. W. Tschernorutzki.*) Soviel mir aber bekannt ist, sind die Konstitu-ionstypen von chemischer Seite wenig studiert, speziell z. B. in ihrer Beziehung zum Cholesterinstoffwechsel. Meine Arbeit stellt einen Ver-uch dar 1. festzustellen, ob nicht ein bestimmter Zusammenhang zwi-chen dem Blutcholesteringehalt und dem morphologischen Konstitu-ionstypus bei Gesunden vorhanden ist, und 2. den Blutcholesterin-ehalt bei den Erkrankungen, welche dem hypersthenischen Typus eigen ind, speziell in ihren frühesten Stadien, zu verfolgen.

I. Cholesterinämie bei Gesunden (Tab. 1a).

Früher wurde von mir der Blutcholesteringehalt von 1,3—1,8% nach der Methode von *Grigaut*) als Norm angesehen, entsprechend den ıngaben *Grigauts* und anderer Autoren. Bald aber begegnete ich einem öheren Cholesteringehalt im Blut bei Menschen, die man allen Angaben ach für gesund halten mußte. Unwillkürlich wurde unsere Aufmerksam-eit auf den morphologischen Konstitutionstypus derartiger Gesunder nd auf ihren Ernährungszustand gelenkt. Als Maß, nach welchem die Untersuchungspersonen zum hyper-, normo- oder asthenischen Typus erechnet wurden, dienten das Verhältnis von Wuchs, Gewicht und Thorax-mfang (nach dem Index von *Pignet*), die Konfiguration des Brustkorbs, owie andere allbekannte Merkmale[1]).

Aus meinem Material führe ich je 10 Untersuchungsresultate für ie 2 extremen Typen an. Wie aus der Tab. 1a ersichtlich, ist die Chole-terinämie bei Menschen vom asthenischen Typus niedriger, bei solchen om hypersthenischen Typus höher. Die Durchschnittswerte zeigt ab. 1.

Tabelle 1.

Zahl der Fälle	Konstitutionstyp	Cholesterinämie in ‰	
		Grenzwerte	Durchschnitt
10	Astheniker	1,0—1,6	1,3
10	Hyperstheniker . .	1,5—2,0 [2,2[2])]	1,8

[1]) Index + 5 bis + 25 — Normosthenie, Index $> + 25$ — Asthenie, Index $<$ 5 — Hypersthenie.

[2]) Die Zahl 2,2% muß als außerordentlich groß betrachtet werden und kann icht zur Norm gerechnet werden.

Bemerkenswert ist, daß die Durchschnittszahlen der beiden Typen sich als die Zahlen erwiesen, welche die Grenzen der früheren Norm angaben. Ein Blutcholesteringehalt von 2,0—2,2% scheint bereits derart hoch zu sein, daß die Frage aufgeworfen werden dürfte, ob nicht in diesen Fällen schon eine Tendenz zum zukünftigen Leiden zum Ausdruck kommt, ob nicht diese Menschen schon an der Grenze des Normalen und Pathologischen stehen? Vielleicht müssen diese hohen Zahlen als ein Zeichen angesehen werden, daß in den betreffenden Fällen das Gleichgewicht zwischen Assimilations- und Dissimilationsprozessen bereits zu schwanken beginnt?

Offenbar kommt also jedem Konstitutionstypus seine eigene Norm der Cholesterinämie zu, und ein und dieselben Zahlen können zu hoch für Normo- und Astheniker sein, während sie für Hyperstheniker normal sind. Daraus folgt, daß man bei der Untersuchung des Blutscholeteringehalts bei verschiedenen Krankheitsformen sich äußerst vorsichtig geringen Steigerungen der Cholesterinämie gegenüber verhalten und sie stets auch vom Standpunkt der „konstitutionellen Norm“ einschätzen muß.

Wir werden im folgenden die verschiedenen der hypersthenischen Konstitution eigenen Krankheiten an unserem Material speziell in bezug auf diese konstitutionellen Normen analysieren, müssen aber ausdrücklich betonen, daß wir die von uns gefundenen Zahlen für diese konstitutionellen Normen, weil an einem viel zu geringen und einseitigem Material (ohne genügende Berücksichtigung des Alters, Geschlechts usw.) gewonnen, nur als orientierende Zahlen ansehen können. Nur die ausgesprochene Differenz zwischen den bei den verschiedenen Konstitutionstypen erhaltenen Zahlen berechtigt uns dazu, sie in der erwähnten Richtung zu verwerten[1]).

Man erhält den Eindruck, daß die Höhe der Cholesterinämie außerdem in einem gewissen Zusammenhang mit dem Ernährungszustande steht. Bei mageren Personen findet man häufiger niedrigere Zahlen, bei vollen — höhere, obwohl in Einzelfällen auch bei vollen — niedrige und bei mageren verhältnismäßig hohe vorkommen können. Freilich können Hyperstheniker mager und Astheniker — voll sein: dann können die Wirkungen der beiden Faktoren sich kreuzen und Mittelwerte ergeben. Das Zusammentreffen jedoch von Asthenie mit Unterernährung, oder von Hypersthenie mit Überernährung wird eine zweifache gleichgerichtete Wirkung erweisen und eher extreme Zahlen ergeben. Vielleicht ist es aber zu wenig gesagt, wenn man in diesem Falle von der Möglichkeit

---

[1]) Beim Einschätzen der Normostheniker nach ihrem Blutcholesteringehalt im Vergleich zur konst. Norm haben wir für diese Konstitution die mittleren Zahlen der von uns untersuchten extremen Konstitutionstypen genommen — im Durchschnitt 1,55 mit den Grenzwerten 1,3—1,86.

ines „Zusammentreffens“ spricht: der hypersthenische Typus zeichnet ich ja durch eine Neigung zu Überernährung aus (und gleichzeitig auch u einer verlangsamten Verarbeitung der animalen Eiweißstoffe und er Fette); der asthenische — im Gegenteil — ist geneigt zur Unterrnährung und zu einer schnelleren Verbrennung der betreffenden Nahrungsstoffe.

Wir müssen betonen, daß wir hinsichtlich der Abhängigkeit des Bluttholesteringehalts vom Ernährungszustande nur von Eindrücken sprechen önnen, da wir weder unter den Gesunden noch auch unter den Kranken ine genügende Zahl solcher Personen untersuchen konnten, welche bei onst durchaus gleichen anderen Bedingungen nur in ihrem Ernährungsustande differierten.

I. Die Cholesterinämie bei den dem hypersthenischen Habitus eigenen pathologischen Zuständen.

(Tab. 2a).

Personen, welche dem hypersthenischen Typus angehören, sind, wie ie Statistik und klinische Erfahrung lehren, zu folgenden pathologischen uständen prädisponiert: Stoffwechselerkrankungen im engeren Sinne es Wortes (Fettsucht, Gicht, Steinkrankheiten), Gefäßerkrankungen Atherosklerose, Hypertonie) und, entsprechend der Meinung einiger utoren, auch zu allergischen resp. anaphylaktischen Zuständen von er Art des Asthma bronchiale. Ich habe den Cholesteringehalt des Bluts bei 95 Personen, welche an solchen Erkrankungen litten, untericht (Tab. 2a). In einer Reihe von Fällen war es übrigens schwer zu agen, inwieweit die betreffenden Personen schon als krank anzusehen aren. Das bezieht sich speziell auf Personen, welche in diesem oder nem Grade an Fettsucht leiden und undeutliche Symptome der Atheroklerose oder eine Neigung zu Blutdrucksteigerung offenbaren. Das nd eigentlich nur eine bestimmt pathologische Tendenz aufweisende Krankheitskandidaten. Der Übergang solcher Formen in ausgesprochene Krankheitszustände ist in der Mehrzahl der Fälle nur eine Frage der eit. Die Hypercholesterinämie, welche in diesen Anfangsstadien der rkrankungen nicht selten vorkommt, ist ein Anzeichen entsprechender athologischer Abweichungen im Stoffwechsel.

1. *Fettsucht* (Tab. 2a, Nr. 1—9 inklusive).

Unter 9 Fällen von Fettsucht begegnen wir in 7 einer Cholesterinämie on 2,4 ‰ bis 3.0‰. Hierher wurden alle Fälle gerechnet, in welchen die ettsucht das dominierende Leiden war. Vom theoretischen Standpunkt us ist der erhöhte Cholesteringehalt im Blut bei Fettsucht insofern von nteresse, als dadurch noch einmal der enge Zusammenhang des Cholesrinstoffwechsels mit dem Fetthaushalt betont wird. Wie hoch aber

der Grad der Fettsucht auch sein mag, die Cholesterinämie erreicht hier bei niemals besonders hohe Zahlen. Alle Fälle der Fettsucht mit Hyper cholesterinämie gehören dem hypersthenischen Typus an. Jedoch im Durchschnitt steht das Niveau der Cholesterinämie bei Fettsuch immer über der der hypersthenischen Konstitution entsprechender Norm (Tab. 2).

Tabelle 2. *Fettsucht.*

Zahl der Fälle	Konstitutionstypus	Cholesterinämie in ‰		Zahl der Fälle mit Hypercholesterinämie	
		Grenzwerte	Durchschnitt	Im Vergl. zur allgem. Norm	Im Vergl. zur konst. Norm
7	Hyperstheniker	2,4 bis 3,0	2,6	7	7
2	Normostheniker	1,7 u. 1,8	1,75	—	—

2. *Gicht* (Tab. 2a Nr. 10—18 inkl.).

Bei der Gicht war der Blutcholesteringehalt unter 9 Fällen in 4 etwa erhöht. Die Höhe der Cholesterinämie überschreitet auch bei den hyper sthenischen Gichtikern verhältnismäßig selten die Grenzen der der ent sprechenden Konstitution eigenen Norm (Tab. 3). Aus den Unter suchungen von *Chauffard* wissen wir, daß in den Gichtknoten neben Harnsäure auch Ablagerungen von Cholesterin vorkommen.

Tabelle 3. *Gicht.*

Zahl der Fälle	Konstitutionstypus	Cholesterinämie in ‰		Zahl der Fälle mit Hypercholesterinämie	
		Grenzwerte	Durchschnitt	Im Vergl. zur allgem. Norm	Im Vergl. zur konst. Norm
6	Hyperstheniker	1,9—2,7	2,25	6	4
3	Normostheniker	1,4—1,6	1,5	—	—

3. *Gallensteine* (Tab. 2a, Nr. 21—34 inkl.).

Tabelle 4. *Gallensteine.*

Zahl der Fälle	Konstitutionstypus	Cholesterinämie in ‰		Zahl der Fälle mit Hypercholesterinämie	
		Grenzwerte	Durchschnitt	Im Vergl. zur allgem. Norm	Im Vergl. zur konst. Norm
9	Hyperstheniker	1,8—5,0	3,0	8	8
5	N. u. Astheniker	1,3—3,3	1,9	1	1

Der Pathogenese des Gallensteinleidens liegen kompliziertere Be dingungen, als früher angenommen wurden, zugrunde. Die Versuche die Entstehung der Gallensteine vom Standpunkte irgendeiner speziellen

Theorie zu erklären, erwiesen sich als unzureichend (siehe die Theorie von *Chauffard* über die Rolle der Hypercholesterinämie in der Pathogenese der Gallensteine, die Hypothese von *Grigaut* über die Verarmung der Galle an Gallensäure als Grund der Bildung von Gallensteinen, die Theorie von *Naunyn* über die Entzündung als Hauptfaktor bei der Entstehung der Gallensteine, die Vorstellung von *Aschoff* von der Cholesterindiathese usw). Jede dieser Theorien jedoch ließ die relative Bedeutung des entsprechenden ätiologischen resp. pathogenetischen Momentes erkunden. Ihnen allen ist eine Veränderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Galle gemeinsam.

Was die Cholesterinämie bei der Gallensteinerkrankung anbetrifft, so fanden sie *Chauffard*, *Stepp*, *Flandin*, in letzter Zeit auch *Maynihan* und andere in der Mehrzehl der Fälle erhöht, während *Campbell* z. B. sie normal fand. Offenbar hatten die Autoren, welche verschiedene Resultate erhalten haben, verschiedenartiges Material untersucht. Vor allem müssen hier folgende Bedingungen in Betracht gezogen werden: 1. machmal ist die Hypercholesterinämie bei der Gallensteinkrankheit nur eine *zeitweilige* Erscheinung, welche bloß im akuten Stadium beobachtet wird (*Babarezy*); 2. bei Fieberzuständen kann die der Gallensteinkrankheit eigene Hypercholesterinämie sinken; 3. bei Verschluß des Ductus choledochus durch einen Stein ist die Steigerung des Cholesteringehalts im Blut das Resultat einer mechanischen Stauung der Galle.

Wenn man alle diese Einflüsse ausschaltet, so finden wir Hypercholesterinämie unter unseren 14 Fällen 9mal, während in 5 Fällen sich der Cholesteringehalt als normal erwies. Besonderes Interesse verdient die Tatsache, daß die Fälle, in welchen der Cholesteringehalt des Blutes erhöht war, Merkmale der hypersthenischen Konstitution und bisweilen gleichzeitig auch Symptome der Gicht oder einen gewissen Grad von Fettsucht aufwiesen; die Mehrzahl waren ältere Leute. Die Fälle jedoch mit normaler Cholesterinämie gehörten dem normostehnischen Typus an und hatten fast immer bedeutende Entzündungserscheinungen von seiten der Gallenblase. Beide Typen können unzweifelhaft auch dem klinischen Krankheitsbilde und der Ätiologie nach unterschieden werden. Je nach dem Material hatten es die verschiedenen Autoren wahrscheinlich entweder hauptsächlich mit dem einen Typus oder mit dem anderen zu tun.

Es wäre aber nicht richtig zu behaupten, daß die Erhöhung des Cholesteringehalts im Blut in den entsprechenden Fällen der Gallensteinkrankheit nur durch den Charakter des Stoffwechsels der entsprechenden Konstitution bedingt ist. An und für sich gibt der hypersthenische Konstitutionstypus niemals so hohe Zahlen, wie man sie nicht selten beim Gallensteinleiden findet. Die mittlere Höhe der Cholesterinämie bei hypersthenischen Gallensteinkranken ist $3{,}0\,^0/_{00}$, in einzelnen Fällen kommen hier Zahlen wie $4{,}0$ und $5{,}0\,^0/_{00}$ vor. Ein so stark erhöhter

Cholesteringehalt im Blut spricht zugunsten der Voraussetzung, daß wir es hier auf der Basis des der hypersthenischen Konstitution eigenen Stoffwechsels mit speziell ausgesprochenen Störungen des Cholesterinumsatzes zu tun haben, mit anderen Worten, daß bei einzelnen Formen der Gallensteinkrankheit sowohl die dem Habitus hypersthenicus eigene hohe Cholesterinämie, als auch ganz besonders eine spezielle Tendenz zu einer Störung des Cholesterinstoffwechsels (Cholesterindiathese ?) eine pathogenetische Rolle spielen kann.

4. *Atherosklerose* (Tab. 2a Nr. 35—66 inkl.).

Die Arbeiten aus dem Laboratorium von Prof. *N. Anitschkow* (und die allbekannten älteren Arbeiten von *Ignatowsky*, *Chalatow*, *Stuckey*, *Saltjikow*, *Zinserling* und anderen) berechtigen unbedingt zu der Behaupttung, daß es ohne Cholesterininfiltration keine Atherosklerose gibt. In meiner ersten Arbeit über Cholesterinämie bei Atherosklerose kam ich zu den Schlußfolgerungen: 1. daß die Erhöhung des Blutcholesterins in den Fällen von Atherosklerose angetroffen wird, in welchen die atherosklerotischen Veränderungen der Aorta und der Coronargefäße stark ausgeprägt sind; 2. daß die Hypercholesterinämie offenbar mit einem schnelleren Entwickelungstempo des atherosklerotischen Prozesses verbunden ist; 3. daß in der Pathogenese der Atherosklerose es notwendig ist die Anteilnahme von mindestens 2 Faktoren anzuerkennen: eines lokalen (einer mechanischen oder chemischen Schädigung der Gefäßwand) und eines allgemeinen, — der Hypercholesterinämie. Was jedoch speziell die Hypercholesterinämie anbetrifft, so kann sie bei der Entwicklung der Atherosklerose beim Menschen nicht als obligatorischer Faktor angesehen werden: ihre pathogenetische Bedeutung besteht darin, daß sie die Entwicklung des Krankheitsprozesses erleichtert und beschleunigt.

Unser neues Material gibt uns die Möglichkeit, auf die sowohl praktisch wie theoretisch gleich wichtige Frage der Entstehung und der Dauer der Hypercholesterinämie bei Atherosklerose näher einzugehen.

Tabelle 5. *Atherosklerose ohne Hypertonie.*

Zahl der Fälle	Konstitutionstypus	Cholesterinämie in ‰		Zahl der Fälle mit Hypercholesterinämie.	
		Grenzwerte	Durchschnitt	Im Vergl. zur allgem. Norm	Im Vergl. zur konst. Norm
11	Hyperstheniker	2,0—4,5	2,8	11	8
5	Normostheniker	1,5—4,0	2,5	3	3

Indem ich den Zweck meiner Arbeit entsprechend jetzt vor allem Atherosklerotiker von hypersthenischem Konstitutionstypus (welche nicht selten Anzeichen von Gicht, Fettsucht, Gallensteinen resp. Leberkoliken und dergleichen in der Anamnese darboten) untersuchte, erhielt ich unter 31 Fällen 26 mit Hypercholesterinämie, d. h. in der großen

Mehrzahl der Fälle. Die einzelnen Fälle, bei denen der Blutcholesterin-
gehalt normal war, gehörten ausschließlich dem normosthenischen oder
asthenischen Typus an. Es muß jedoch betont werden, daß in einzelnen
Fällen auch bei Personen vom normosthenischen Typus sehr hohe Chole-
sterinwerte im Blut gefunden werden (siehe z. B. Tab. 2a, Nr. 45 und 46); hier
steht die ausgesprochene Hypercholesterinämie offenbar nicht in irgend-
einem Zusammenhang mit dem Konstitutionstypus. Die hohe Cholesterin-
ämie bei einigen Atherosklerikern, welche nicht der hypersthenischen Kon-
stitution angehören, weist darauf hin, daß die rein morphologischen Merk-
male des betreffenden Individuums seinen biologisch-chemischen Eigen-
schaften nicht immer voll entsprechen, daß es also Individuen geben kann,
welche dem Körperbau nach normosthenisch resp. asthenisch sind, aber,
den Besonderheiten ihres Stoffwechsels entsprechend, zu denjenigen Er-
krankungen neigen, welche dem hypersthenischen Typus eigen sind.

Die Höhe der Hypercholesterinämie in einzelnen Fällen von Athero-
sklerose (bis $4{,}5^0/_{00}$) ebenso wie beim Gallensteinleiden, beweist, daß wir
es hier nicht nur mit den Eigenschaften der Blutzusammensetzung, welche
den hypersthenischen Typus charakterisieren, zu tun haben, daß hier viel-
mehr außerdem eine spezielle pathologische Störung des Cholesterinstoff-
wechsels vorliegt. Besonders bemerkenswert ist, daß in der Hälfte der Fälle
von Atherosklerose auch der Harnsäuregehalt im Blut etwas erhöht war.

Was die Dauer der Hypercholesterinämie bei Atherosklerose anbe-
trifft, so muß sie nach Jahren gerechnet werden: wir beobachteten sie
bei verhältnismäßig jungen Personen (35—40 Jahre), wo bereits auf
Atherosklerose verdächtige Symptome vorhanden waren (ein systoli-
sches Aortengeräusch, eine geringe Erweiterung des Herzens und der
Aorta nach dem Orthodiagramm und zwar bei negativem Befund auf
Lues). Wie wir gefunden haben, ist der hohe Blutcholesteringehalt
auch gesunden Menschen von hypersthenischer Konstitution eigen. Es
scheint uns deshalb, daß in der Entstehung der Hypercholesterinämie
bei Atherosklerose kaum eine Herabsetzung der cholesterinausscheiden-
den Funktion der Leber oder diese oder jene Erkrankungen, welche mit
einer zeitweiligen Steigerung des Blutcholesteringehaltes einhergehen,
eine wesentliche Rolle spielen. Der entscheidende Faktor scheint uns
vielmehr in den konstitutionellen wohl zum größten Teil heriditär be-
dingten Varianten des Stoffwechsels gesucht werden zu müssen. Diese
Varianten liegen zunächst innerhalb der Norm, entwickeln sich aber
früher oder später krankhaft. Die Atherosklerose ist, wie es die Kon-
stitutionslehre feststellt, eine Erkrankung vorzugsweise des hyper-
sthenischen Typus. Möglicherweise kommen diesem Konstitutionstypus
auch andere Eigenschaften zu, welche die Abhängigkeit der sich ent-
wickelnden Krankheit — in diesem Falle der Atherosklerose — vom
Konstitutionstypus bedingen. Als eine solche Eigenheit des hyper-

sthenischen Typus, welche die Veranlagung desselben zu Atherosklerose bedingt, muß aber jedenfalls die erhöhte „konstitutionelle Norm" der Cholesterinämie und die ausgesprochene Neigung zu einer Störung des Cholesterinstoffwechsels angesehen werden.

5. *Hypertonie* mit und ohne Atherosklerose und Nephrosklerose (Tab. 2a, Nr. 51—87 inkl.).

Die essentielle Hypertonie kann ebenso wie die Atherosklerose zu der Gruppe der Erkrankungen gerechnet werden, welche hauptsächlich dem hypersthenischen Typus eigen sind; von 33 Fällen von essentieller Hypertonie waren 22 Hyperstheniker, 11 Normostheniker. Das ist an und für sich interessant, da es die Konstitution in Zusammenhang bringt mit pathologischen Abweichungen im Gebiet der vegetativen Innervation. Eine solche liegt doch offenbar der essentiellen Hypertonie zugrunde. In den letzten Jahren sind vielfach Versuche gemacht worden, die Pathogenese auch der essentiellen Hypertonie auf humoralem, chemischen Wege zu klären. Verschiedene Autoren wiesen auf die Erhöhung des Gehalts an Adrenalin, an Harnsäure, an anderen Stickstoffschlacken, an diesen oder jenen Aminen im Blut bei Hypertonie hin, ohne daß bisher irgendeine von diesen Theorien der Nachprüfung standhalten konnte. Zuletzt stellte im Jahre 1924 *Westphal* die Theorie auf, daß die essentielle Hypertonie infolge einer Steigerung des Cholesteringehaltes im Blut entsteht. Als Grundlage für eine solche Ansicht dienten: 1. Versuche an isolierten Gefäßstreifen in Ringer-Lockescher Lösung, in denen die Anwesenheit einer Cholesterinemulsion die durch Adrenalin hervorgerufene Kontraktion der Arterienmuskulatur verstärkte; 2. vereinzelte Versuche mit Cholesterinfütterung von Kaninchen, welche eine gewisse Steigerung des Blutdrucks ergaben; ein derartiges Resultat hatte, wie bekannt, schon früher und an einem größeren Material *Schmiedtmann* erhalten; 3. Untersuchungen des Blutcholesteringehaltes bei Hypertonikern, wobei von 80 Fällen in 57 derselbe erhöht gefunden wurde. Gegen diese Theorie können folgende Einwände gemacht werden: ad 1. Eine ganze Reihe anderer Stoffe mit kompliziertem Molekül welche die Eigenschaften liophober Colloide besitzen, können einen gleichen kontraktionsbefördernden Einfluß auf die glatte Muskulatur ausüben. ad 2. In den Versuchen von *Schönheimer*, *N. Anitschkow* und anderen bei Fütterung von Kaninchen mit Cholesterin, wobei eine langdauernde und hohe Hypercholesterinämie erzielt wurde konnte eine Steigerung des Blutdrucks nur selten und in nicht hohem Grade beobachtet werden; ad 3. Das Material von *Westphal* müßte wohl ganz anders bewertet und beurteilt werden, wenn man 1. die konstitutionellen Eigenheiten seiner Kranken in Betracht ziehen könnte, 2. ganz besonders aber auch, wenn man es auf das gleichzeitige Vorhandensein von Atherosklerose analysieren könnte. Letzteres ist leider nicht mög

lich, weil bei *Westphal* keine Angaben in dieser Hinsicht vorhanden sind. Was den konstitutionellen Faktor betrifft, so erhält man aus den *Westphal*schen Tabellen den Eindruck, daß er es in der Mehrzahl mit Personen von hypersthenischer Konstitution zu tun hatte, bei welchen Fettsucht, endokrine Störungen der Menopause, Diabetes usw. angegeben sind. Der Einfluß der Konstitution, der Atherosklerose und der Fettsucht auf den Blutcholesteringehalt bei Hypertonikern erhellt am besten aus meinem neuen Material. Auf die Gesamtzahl von 37 Fällen (Tab. 6) ist in 21 das Cholesterin im Blut im Verhältnis zur allgemeinen Norm und in 18 zur konstitutionellen erhöht.

Tabelle 6. *Hypertonie.*

Diagnose	Gesamtzahl der Fälle	Konstitutionstypus	Zahl der Fälle mit Hyperchol.		Mittelzahlen des Cholesterinämie in ‰	
			Im Vergl. z. allgem. Norm	Im Vergl. z. konstit. Norm	Für die verschiedenen Konstitutionstypen	Für alle Konstitutionstypen zusammen
Alle Fälle von Hypertonie mit und ohne Fettsucht und Atherosklerose	37	Hypersth. — 25 Normosth. — 12	21	18	H. 2,25 N. 1,7	2,1
Fälle von Hypertonie mit und ohne Fettsucht, aber ohne klinisch nachweisbare Atherosklerose	21	H.—14 N.—7	9	8	H. 2,2 N. 1,5	1,95
Fälle von reiner Hypertonie ohne Atherosklerose u. ohne Fettsucht	14	H.—7 N.—7	4	4	H. 2,1 N. 1,5	1,8

Wenn man jedoch aus der Gesamtzahl der Hypertoniker die Fälle ausscheidet, wo gleichzeitig mit der Hypertonie auch ausgesprochene Atherosklerose vorhanden ist — 16 Fälle —, dann findet man unter 21 Fällen nur in 9 Hypercholesterinämie. Bei einer Reihe dieser 21 Hypertoniker war ausgesprochene Fettsucht zu konstatieren. Wenn man auch diese 7 Fälle ausschließt, dann bleiben unter 14 Fällen reiner Hypertonie nur 4 mit Hypercholesterinämie übrig. Am bemerkenswertesten ist, daß alle Hypertoniker mit hohem Cholesteringehalt im Blut zum hypersthenischen Konstitutionstypus gehören, während die Hypertoniker vom normosthenischen Typus keine Hypercholesterinämie aufweisen. Dabei ist die Cholesterinämie bei den reinen Fällen von Hypertonie mit hypersthenischem Habitus verhältnismäßig wenig erhöht; sie beträgt im Durchschnitt 2,1%. Im Vergleich zur „konstitutionellen Norm" ist also die Cholesterinämie hier nur verhältnismäßig selten und nicht stark erhöht.

Auf Grund aller dieser Tatsachen scheint es uns nicht berechtigt, das Cholesterin für einen Stoff zu halten, der in der Genese der Blut-

drucksteigerung resp. der essentiellen Hypertonie eine wesentliche Rolle spielt. Mit nicht weniger Recht kann z. B. die Harnsäure auf die Rolle eines pathogenetischen Faktors bei der Hypertonie prätendieren: sie ist bei Hypertonikern im Blut keinesfalls seltener erhöht, als das Cholesterin, manchmal sogar in noch höherem Grad (siehe die vorstehende Arbeit von *D. Grotel*). Charakteristisch ist, daß bei Hypertonikern die Vermehrung sowohl des Cholesterins wie der Harnsäure im Blut oft gleichzeitig, d. h. in ein und demselben Falle angetroffen wird. Dies läßt annehmen, daß sowohl die Hypercholesterinämie, wie die Hyperurikämie hier gewisse uns nicht genauer bekannte biochemischen Eigenschaften des hypersthenischen Konstitutionstypus widerspiegeln.

6. *Asthma bronchiale* (Tab. 2a Nr. 89—98 inkl.).

Dieser Zustand ist nicht so oft mit hypersthenischer Konstitution verbunden: unter 10 Fällen waren 5 Hyperstheniker, 2 Normo- und 3 Astheniker. Verhältnismäßig hohe Zahlen für den Blutcholesteringehalt fanden sich ausschließlich in der ersten Gruppe, und zwar bei 4 Kranken (Tab. 7).

Tabelle 7. *Asthma bronchiale.*

Zahl der Fälle	Konstitutionstypus	Cholesterinämie in ‰		Zahl der Fälle mit Hypercholesterinämie	
		Grenzwerte	Durchschnitt	Im Vergl. zur allgem. Norm	Im Vergl. zur konst. Norm
5	Hyperstheniker	1,7—2,6	2,1	4	2
5	Normo- u. Astheniker	1,4—1,8	1,5	—	—

Zusammenfassung.

Der Blutcholesteringehalt schwankt bei Gesunden in Abhängigkei vom konstitutionellen Typus: beim Astheniker ist er niedriger: 1,0—1,6 im Durchschnitt 1,3; beim Hyperstheniker höher: 1,5—2,0, im Durch schnitt 1,8%.

Verhältnismäßig hohe Zahlen für den Blutcholesteringehalt sind als schon gesunden Personen mit hypersthenischem Habitus eigen („kon stitutionelle Norm“).

In den Fällen, wenn Personen von hypersthenischer Konstitution an eine oder mehreren der dieser Konstitution eigenen Krankheiten (Gicht, Fettsucht Hypertonie, Asthma bronchiale, Atherosklerose, Gallensteine) leiden, is der Blutcholesteringehalt meist über die konstitutionelle Norm erhöht — als Ausdruck vielleicht dessen, daß die konstitutionelle Abweichung de Stoffwechsels in solchen Fällen überhaupt höhere Grade erreicht und i anderer Richtung pathologische Zustände (andere Stoffwechselstörungen Störungen der vegetativen Innervation in speziellen Gebieten) veranla hat. Bei Atherosklerose und bei gewissen Formen des Gallensteinsleiden endlich gibt die große Höhe und die Häufigkeit der Hypercholesterinämi Veranlassung dazu, an eine spezielle Störung des Cholesterinstoffwechsel

zu denken. Eine Neigung zu einer solchen Störung kann schon früh zum Ausdruck kommen — bei praktisch noch vollkommen gesunden Menschen —, daher könnte ein hoher Blutcholesteringehalt vielleicht als ein Hinweis auf die Notwendigkeit einer rechtzeitigen individuellen Prophylaxe angesehen werden.

Bei der essentiellen Hypertonie ist eine Erhöhung des Blutcholesteringehalts über die konstitutionelle Norm bedingt durch andere gleichzeitig vorhandene mit Hypercholesterinämie verbundene Erkrankungen, vor allem durch Atherosklerose und Fettsucht. In den reinen unkomplizierten Fällen von essentieller Hypertonie weicht der Blutcholesteringehalt von der konstitutionellen Norm wenig und selten ab, ist also bei asthenischen Hypertonikern niedrig, bei hypersthenischen — relativ hoch. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und Hypertonie ist demnach nicht anzunehmen.

Wenn man den Grad der Hypercholesterinämie mit dem morphologischen Maß der Konstitution, z. B. dem Iudex von Pignet, vergleicht, so erhält man im Durchschnitt eine ziemliche Übereinstimmung. Diese Übereinstimmung ist aber keineswegs vollkommen. Gesunde Personen mit einer übermäßig ausgesprochenen hypersthenischen Konstitution (Homo quadratus) und verhältnismäßig mehr proportionell gebaute Hyperstheniker können einen gleichen Grad von Cholesterinämie aufweisen. Zwischen äußeren morphologischen Merkmalen und inneren funktionell-chemischen Eigenheiten besteht also offenbar ein gewisser, aber kein strenger Zusammenhang. Unzweifelhaft ist die Gruppierung nach dem Körperbau nur eine bequeme aber keine ideale Methode der konstitutionellen Klassifikation. Die biochemische Charakteristik der Menschen würde gewiß genauer sein pathologisches Potential wiedergeben als die morphologische.

Wir müssen noch bei einer vergleichenden Bewertung der Untersuchungsergebnisse aus Mitteilung 1 und 2 verweilen. Dieselben stimmen sicher im allgemeinen überein, jedoch im einzelnen treten solche Besonderheiten hervor, die auf besondere pathologische Abweichungen im Stoffwechsel hinweisen und nicht soviel für den Konstitutionstypus, als für eine spezielle konstitutionelle Erkrankung charakteristisch sind.

Nehmen wir die Gruppe gesunder Astheniker und Hypersthenikerm, deren Blut auf Cholesterin- und Harnsäuregehalt gleichzeitig untersucht worden ist, so fällt hier eine bemerkenswerte Übereinstimmung auf: Personen mit niedriger Cholesterinämie geben auch niedrig stehende Urikämie und Personen mit hochgestellter Cholesterinämie geben auch Hochstand für Urikämie. Sogar die extremen Zahlenangaben fallen hier meistens zusammen. So ist für Fall 2, mit stark ausgeprägten morphologischen Merkmalen der Asthenie, eine der höchsten in dieser konstitutionellen Gruppe verzeichneten Cholesterinämiezahlen festgestellt worden und, gleichsam den individuellen biochemischen Eigenschaften des Falles Rechnung tragend, steht auch die Urikämie an höchster Stelle der ganzen Gruppe (es lag hier eine deutlich ausgeprägte arthritische Heredität vor).

Eine solche Übereinstimmung zwischen Cholesterinämie und Urikämie läßt sich im allgemeinen auch für die von uns untersuchten Krankheiten nachweisen. Aus der Gesamtzahl von 51 dem hypersthenischen Konstitutionstyp angehörenden Krankheitsfällen haben 31 Fälle Hochstand sowohl des Cholesterins als auch der Harnsäure gegenüber der gewöhnlichen (bis $1{,}8^0/_{00}$ für Cholesterinämie und bis 4,0 mg-% für Urikämie) Norm ergeben; in 4 Fällen war nur Harnsäure im Hochstand, in 12 Fällen nur Cholesterin. In der Mehrzahl der Fälle ist somit der Gehalt an beiden Substanzen hoch. Die Ergebnisse sowohl an Kranken wie an gesunden Personen führen somit zu der bestimmten Folgerung, daß dem hypersthenischen Konstitutionstyp bestimmte biochemische Eigenschaften zukommen und daß er durch Hochstand des Cholesterin — und auch des Harnsäureniveaus im Blut ausgezeichnet ist.

Jedoch müssen im biochemischen Allgemeinbilde der Hypersthenie spezielle Tendenzen zu bestimmten pathologischen Stoffwechselstörungen unterschieden werden. Und zwar bestehen dieselben darin, daß der maximale Hochstand der Cholesterinämie bei Atherosklerose (wenn wir von der Cholelithiasis absehen, weil hier keine Blutharnsäurebestimmungen vorliegen) und bei Fettsucht angetroffen wird, während die Urikämie einen maximalen Hochstand bei Bronchialasthma und Gicht gibt. Es ist ferner charakteristisch, daß gerade bei Atherosklerose und Fettsucht, wo wir die höchsten Zahlen für die Cholesterinämie gefunden haben, das Durchschnittsniveau der Urikämie niedriger steht als bei den anderen der Hypersthenie eigenen Krankheiten und daß das Durchschnittsniveau der Cholesterinämie für diese ganze Krankheitsgruppe dort am niedrigsten steht, wo das Urikämieniveau am höchsten ist, und zwar bei Bronchialasthma und Gicht. Wir halten uns daher für berechtigt anzunehmen, daß Atherosklerose und Fettsucht vorzüglich mit einer Cholesterinumsatzstörung, dagegen Bronchialasthma und Gicht vorzugsweise mit einer Purinumsatzstörung einhergehen.

Wenn nun in der Mehrzahl der Fälle Purin- und Cholesterinumsatz, soweit nach dem Hochstand dieser Substanz im Blut darauf geschlossen werden kann, gleichzeitig gestört ist, so weist das darauf hin, daß der Chemismus des betreffenden Konstitutionstypus, insofern sich dieser der pathologischen Grenze nähert, einer gleichartigen Beeinflussung unterworfen ist. Im weiteren Gefolge beginnt dann die Einwirkung hinzukommender anderer Faktoren und damit eine Umwandlung konstitutionell bedingter Eigenheiten in eine spezifische Stoffwechselstörung. Man gewinnt den Eindruck, daß die erwähnten Tatsachen auf einen inneren Zusammenhang zwischen dem biochemischen Inhalt der Konstitution und dem Problem der Krankheitsentwicklung hinweisen.

Literatur.

[1]) *Anitschkow, N. N., Zieglers* Beitr. **56**. 1913; **59**, 1914; Virchows Arch. **249**. 924; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **28**. 1925. — [2]) *Anitschkow* und *Chalatow*, entralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **24**. 1913. — [3]) *Aschoff* und *Backmeister*,)ie Cholelithialis. 1909. — [4]) *Babarezy*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 37. — [5]) *Bauer*,)ie konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 1924. — [6]) *Campbell*,)uart. journ. of med. **18**, Nr. 72. 1925. — [7]) *Chalatow*, Die anisotrope Verfettung lie Cholesterindiathese). 1922. — [8]) *Chauffard*, Leçons sur la lithiase biliare. 914. — [9]) *Chauffard* et *Troisier*, Ann. de méd. 1921, Nr. 3. — [10]) *Grigaut*, Le cycle e la cholesterinaemie. 1913. — [11]) *Hueck*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1925. - [12]) *Ignatowsky*, Virchows Arch. **198**. 1909. — [13]) *Moynihan*, Brit. med. journ. 925, S. 3348. — [14]) *Mjassnikow*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**. 1925. — [15]) *Naunyn*, litt. a. d. Grenzgeb. f. Med. u. Chir. **31**. 1919. — [16]) *Saltjikow*, Verhandl. d. dtsch. athol. Ges. 1910. — [17]) *Schmiedmann*, Virchows Arch. **237**. 1921; Verhandl. d. tsch. pathol. Ges. 1925. — [18]) *Schönheimer*, Virchows Arch. **240**. 1924. — [19]) *Stepp*, lünch. med. Wochenschr. 1918. — [20]) *Stuckey*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. nat. **21**. 1912. — [21]) *Tschernorutzky*, Verhandl. d. VII. allruss. therap. Kongr. 1924. - [22]) *Westphal*, Zeitschr. f. klin. Med. **101**. 1925.

Tabelle 1a.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Index Pignet	Cholesterinämie pro mille	Urikämie in mg-%	Bemerkungen
			Gesunde Astheniker.				
1	B.	♀	24	÷ 45	1,0	2,0	Unterernährt
2	H.	♂	25	÷ 40	1,6	3,9	Unterernährt
3	L.	♀	24	÷ 33	1,3	2,6	Normal
4	S.	♀	27	÷ 32	1,4	2,6	Unterernährt
5	Sch.	♀	24	÷ 31	1,3	2,4	Normal
6	K.	♀	25	÷ 30	1,1	1,2	Normal
7	K.	♀	24	÷ 28	1,2	2,0	Unterernährt
8	Sch.	♀	24	÷ 27	1,4	3,0	Unterernährt
9	K.	♂	28	÷ 27	1,5	2,8	Normal
0	W.	♀	20	÷ 26	1,4	2,8	Normal
			Gesunde Hyperstheniker.				
1	T.	♂	31	÷ 6	2,0	4,8	Normal
2	Ch.	♀	24	÷ 1	1,6	4,0	Überernährt
3	Sch.	♀	27	— 1	1,6	3,5	Normal
4	T.	♂	40	— 4	1,8	4,0	Überernährt
5	K.	♀	37	— 5	1,5	3,6	Normal
6	A.	♀	27	— 6	1,7	3,0	Überernährt
7	C.	♂	30	— 8	2,2	6,2	Überernährt
8	K.	♀	34	— 17	1,8	3,0	Überernährt
[illegible]	M.	♂	46	— 18	1,9	4,0	Überernährt
[illegible]	Sch.	♀	28	— 26	1,9	3,8	Überernährt

Tabelle 2a.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht	Wuchs	Index Pignet	Habitus	Ernährungszustand	Cholesterinämie pro mille	Urikämie in mg-%	Bemerk
I. Fettsucht.											
1	L.	♂	45	85	185	— 8	Hypersth.	Überernährt	3,0	3,4	Angina p
2	Z.	♂	28	90	155	— 15	„	„	3,0	3,8	
3	E.	♂	29	88	160	— 15	„	„	2,5	4,2	
4	P.	♂	37	102	155	— 60	„	„	2,4	4,4	Adipositas
5	Ch.	♀	56	83	155	— 28	„	„	2,6	4,6	Clim
6	R.	♀	48	96	146	— 50	„	„	2,7	2,0	Adipositas
7	G.	♀	38	74	158	÷ 5	N-sth.	„	1,8	2,8	
8	I.	♂	42	100	160	— 40	Hypersth	„	2,5	—	Adipositas
9	K.	♀	39	—	—	—	N-sth.	„	1,7	—	
II. Gicht.											
10	G.	♀	38	—	—	—	Hypersth.	Überernährt	2,2	4,0	
11	P.	♀	49	78	167	— 19	„	„	2,7	5,5	
12	F.	♂	49	78	162	— 19	„	„	2,2	4,6	Angina p
13	G.	♂	—	—	—	—	„	„	2,0	5,4	
14	G.	♀	58	64	—	—	„	Unterernährt	2,5	4,0	
15	I.	♂	47	66	150	— 1	„	Normal	1,9	4,5	
16	O.	♀	37	54	150	÷ 15	N-sth.	„	1,6	4,6	
17	S.	♀	44	52	157	÷ 25	„	„	1,4	3,0	
18	G.	♀	49	56	—	—	„	„	1,5	3,6	
19	N.	♀	—	—	—	—	Hypersth.	—	—	6,0	
20	K.	♀	—	—	—	—	„	—	—	4,3	
III. Cholelithiasis.											
21	N.	♀	46	76	—	—	Hypersth.	Überernährt	2,6	—	
22	Z.	♀	42	74	—	—	„	„	2,8	—	
23	L.	♂	58	72	—	—	„	„	2,5	—	Cardiosl
24	F.	♂	40	84	—	—	„	Normal	2,4	—	
25	K.	♀	30	70	—	—	„	„	3,0	—	
26	K.	♀	44	80	—	—	„	Überernährt	4,5	—	Fetts
27	F.	♂	50	—	—	—	„	Normal	1,8	—	
28	G.	♀	38	70	—	—	„	Überernährt	3,0	—	
29	G.	♀	36	66	—	—	„	Normal	5,0	—	
30	M.	♀	21	40	—	—	Asthen.	„	1,3	—	
31	P.	♀	57	57	—	—	N-sth.	„	3,3	—	Atheros der A
32	S.	♀	29	—	—	—	„	Überernährt	1,5	—	
33	K.	♀	25	54	—	—	„	Normal	1,7	—	
34	I.	♂	31	49	—	—	„	„	1,8	—	

Tabelle 2a (Fortsetzung).

IV. Atherosklerose (ohne Hypertonie).

Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht	Wuchs	Index v. Pignet	Habitus	Ernährungszustand	Cholesterinämie pro mille	Urikämie in mg-%	Bemerkungen
K.	♂	57	74	170	— 4	Hypersth.	Normal	2,2	3,1	Angina pectoris
	♀	58	78	170	— 8	"	Überernährt	2,0	3,4	Asthma cardiale.
B.	♀	42	87	163	— 8	"	"	4,0	2,0	Angina pectoris
I.	♂	55	80	—	—	"	Normal	2,0	3,6	
F.	♂	33	72	152	— 10	"	Überernährt	2,8	3,6	Angina pectoris
L.	♂	56	103	171	— 48	"	"	3,0	5,0	Arhytmia perpetua.
Tsch.	♂	47	86	156	— 20	"	"	4,5	4,2	
Sch.	♂	47	68	160	— 50	"	"	2,2	4,7	Angina pectoris
S.	♀	60	70	—	—	"	"	3,5	4,0	
Z.	♂	52	66	—	—	N-sth.	Normal	1,9	4,0	
W.	♂	56	60	—	—	"	"	4,0	2,8	Angina pect. asthma cardiale (Sektion: Atheroskl. d. Aorta).
F.	♂	62	58	162	÷ 16	"	Unterernährt	3,5	2,8	Asthma cardiale (Sektion: Atherosklerose der Aorta).
Ch.	♂	70	74	—	—	"	Normal	1,5	2,8	
S.	♀	57	70	166	÷ 10	"	"	1,6	3,2	
Z.	♀	38	96	—	—	Hypersth.	—	2,6	—	Angina pectoris
P.	♂	53	80	167	— 7	"	—	2,0	—	

V. Hypertonie mit Atherosklerose resp. auch Nephrosklerose.

Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht	Wuchs	Index v. Pignet	Habitus	Ernährungszustand	Cholesterinämie pro mille	Urikämie in mg-%	Bemerkungen
A.	♂	49	68	165	— 1	Hypersth.	Normal	2,5	5,0	BD 190—100 Nephroskl.
A.	♂	58	68	163	— 2	"	"	3,0	5,2	" 200—110 "
A.	♂	74	88	160	— 22	"	"	2,2	4,8	" 170—90 "
G.	♀	65	75	—	—	"	"	2,0	3,6	" 210—100 "
L.	♀	53	101	—	—	"	"	1,7	3,6	" 260—140 "
L.	♂	51	65	170	÷ 12	N-sth.	"	2,6	5,0	" 200—100 "
S.	♂	55	99	168	— 35	Hypersth.	Überernährt	2,2	3,8	" 190—100
O.	♂	39	75	160	— 10	"	"	2,8	3,3	" 190—100
F.	♂	52	90	—	—	"	"	3,1	4,6	" 200—100
S.	♂	53	94	178	— 14	"	"	2,0	5,8	" 190—100
L.	♀	45	92	152	— 28	"	"	2,8	5,8	" 270—140 Fettsucht
G.	♂	58	85	174	— 3	"	"	1,2	8,0	" 170—90
K.	♂	68	70	177	÷ 15	N-sth.	Unterernährt	2,3	2,8	" 230—130
N.	♂	51	80	178	0	"	Normal	1,5	4,0	" 175—80 Aort. luica
B.	♀	39	68	161	÷ 5	"	"	1,7	3,4	" 190—100
P.	♀	50	80	—	—	Hypersth.	—	2,6	—	" 180—90

Tabelle 2a (Fortsetzung).

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Körpergewicht	Wuchs	Index v. Pignet	Habitus	Ernährungszustand	Cholesterinämie pro mille	Urikämie in mg-%	Bemerkungen
						VI. Hypertonie (essentielle).					
67	H.	♀	46	77	166	— 4	Hypersth.	Überernährt	2,6	5,5	BD 180—100 Fett
68	K.	♀	57	80	163	— 10	„	„	2,2	4,6	„ 200—100
69	K.	♂	47	85	169	— 12	„	„	2,0	5,0	„ 220—90
70	M.	♀	44	76	—	—	„	„	2,8	7,2	„ 200—110
71	G.	♀	40	81	165	— 10	„	„	2,8	3,6	„ 190—80
72	P.	♀	54	80	—	—	„	„	1,8	5,6	„ 250—130
73	S.	♀	—	—	—	—	„	„	1,8	5,6	„ 170—95
74	M.	♀	43	66	158	0	„	Normal	2,5	4,8	„ 230—120
75	K.	♀	51	60	150	— 3	„	„	2,3	4,8	„ 250—140
76	M.	♀	51	62	152	— 8	„	Überernährt	2,3	5,0	„ 200—100
77	Z.	♀	65	66	154	0	„	Normal	3,0	5,0	„ 190—100
78	S.	♀	54	60	153	÷ 6	N-sth.	Überernährt	1,6	3,0	„ 170—85 Hyst
79	Z.	♀	42	66	164	÷ 8	„	„	1,4	3,4	„ 195—100
80	B.	♀	46	59	158	—	„	Unterernährt	1,2	2,8	„ 180—100
81	L.	♂	34	85	187	÷ 7	„	Normal	1,7	3,0	„ 220—115 Neu
82	J.	♂	41	61	164	÷ 19	„	„	1,5	3,0	„ 195—105
83	—	♀	47	71	—	—	„	„	1,3	4,0	„ 190—100
84	S.	♀	57	75	161	— 13	Hypersth.	„	1,7	2,2	„ 220—120
85	K.	♀	48	61	150	1	„	„	1,7	2,5	„ 170—90 Diabe
86	K.	♀	45	69	—	—	„	Überernährt	1,5	3,0	„ 210—130
87	J.	♀	70	55	—	—	N-sth.	—	1,6	—	„ 240—150
						VII. Asthma bronchiale.					
88	K.	♀	53	—	—	—	Hypersth.	—	—	5,2	
89	P.	♂	35	62	—	—	„	Normal	2,0	9,7	
90	J.	♀	45	55	—	—	„	„	2,6	6,0	
91	F.	♂	41	—	—	—	„	Überernährt	2,2	4,0	
92	A.	♂	33	88	—	—	„	Normal	2,0	4,0	
93	A.	♂	36	69	170	— 3	„	„	1,7	4,0	
94	K.	♀	53	53	164	—	N-sth.	„	1,7	4,2	
95	G.	♀	34	40	155	÷ 30	Asthen.	Unterernährt	1,8	3,7	
96	N.	♀	36	34	153	÷ 37	„	„	1,4	3,0	
97	K.	♀	54	—	—	—	„	„	1,4	2,6	
98	W.	♀	19	48	—	—	N-sth.	Normal	1,5	—	

Die Ursache des herabgesetzten Blutcalciumspiegels bei Nierenkrankheiten.

Von

Dr. med. H. A. Salvesen,

Medizinische Universitätsklinik, Oslo (Norwegen).

(Eingegangen am 27. Oktober 1926.)

Nach der Literatur zu schließen, scheinen immer noch Zweifel dar-
ber zu herrschen, warum und unter welchen Umständen bei Nieren-
rankheiten eine Verminderung des Blutkalks erfolgt. *Zondek*, *Petow*
nd *Siebert*[1]) machen geltend, daß eine Erniedrigung des Blutkalkspie-
els bei Nierenkrankheiten in Beziehung stände zum Grad der Nieren-
ınktionsstörung und als Indikator für beginnende Niereninsuffizienz
etrachtet werden könne. *Nelken* und *Steinitz*[2]) haben kürzlich in dieser
eitschrift eine Arbeit über den Gehalt des Blutserums an Calcium und
alium bei Nierenkrankheiten veröffentlicht und ziehen mit bezug auf
as Calcium unter anderem folgende Schlußfolgerung:

„In der Mehrzahl der schweren Nierenerkrankungen finden wir eine
erminderung des Ca-Gehaltes im Blutserum; die Ca-Verminderung
t nicht Folge einer Blutverdünnung; fast alle Fälle niedriger Ca-Werte
effen mit hohem Rest-N zusammen." Indem sie eine Arbeit des gegen-
ärtigen Autors und *Linders*[3]) von 1923 zitieren, geben sie als unsere Be-
ınde an, daß die Ursachen der Kalkverminderung bei Nephritis in der
edrigen Konzentration des Plasmaeiweißes bei der Brightschen Krank-
eit bestünde.

Allerdings ist es so, daß wir bei niedrigem Plasmaeiweiß, bei Nephro-
s oder Nephritis auch eine deutliche Herabsetzung des Kalkspiegels
ahrgenommen haben, aber wir behaupten nicht, daß hierin die Ursache
der Herabsetzung des Blutkalkes bei diesen Krankheiten läge. *Salvesen*
ıd *Linder* sagen ausdrücklich (S. 634), daß die Phosphatretention
ahrscheinlich eine Rolle spiele mit Bezug auf die exzessive Kalkver-
inderung, die man bei Urämie beobachten kann, und *Salvesen*, *Hastings*
ıd *McIntosh*[4]) meinen, durch ihre Arbeit von 1924 (S. 325) dargelegt
haben, daß dies tatsächlich der Fall ist.

Es gibt 3 sicher bekannte Ursachen der Hypocalcämie, und zwar:

1. *Die Insuffizienz der Glandula parathyreoidea.* Gegenwärtiger Autor hat in einer Arbeit von 1923[5]) dargetan, daß alle die durch Exstirpation der Nebenschilddrüse auftretenden Symptome auf herabgesetzten Blut-kalk zurückzuführen seien, und daß die Aufgabe der Nebenschilddrüse in der Regulierung des Blutkalks bestehe. Die Arbeit von *Collip*[6]) hat dies als richtig erwiesen.

Kann der Blutkalkmangel bei Nierenleiden auf Parathyreoidea-insuffizienz beruhen? Es gibt nichts, was darauf hindeute.

2. Die *Herabsetzung des Plasmaeiweißes.* Gegenwärtiger Autor und *Linder*[3]) haben nachgewiesen, daß in den Fällen von Nierenerkrankungen wo eine Verminderung des Plasmaeiweißes beobachtet wird, auch eine deutliche Herabsetzung des Blutkalkes, doch aber nicht unter 7 mg auf je 100 ccm Serum zutage tritt. Diese Form der Blutkalkverminderung steht in keinerlei Beziehung zu mangelhafter Nierentätigkeit und ist am häu-figsten bei den chronischen Nephrosen zu finden, wo das Plasmaeiweiß bis unter die Hälfte des normalen sinken kann und wo ja die Nieren-tätigkeit (mit Ausnahme von Fällen mit Schrumpfung oder Amyloid-degeneration) normal ist. Aber trotzdem kann diese Form der Kalk-herabsetzung auch sehr wohl bei chronischer Nephritis mit schlechter Nierentätigkeit — falls gleichzeitige Verminderung des Plasmaeiweißes vorliegt — beobachtet werden. Dies trifft meist bei Nephritis „mit nephrotischem Einschlag“ zu. Die Herabsetzung des Kalkspiegels dieser Art ist niemals von tetanischen Erscheinungen begleitet. Dies ist nach unserm Dafürhalten auf den Umstand zurückzuführen, daß es sich um den Verlust des weniger aktiven (nicht ionizierten?) Calciums (des Reservekalks des Blutes) handelt, während die Calciumionenkonzentra-tion normal ist. Diese Kalkverminderung durch Calciumeingaben zu heben ist schwierig. Anämie und der Mangel an Blutkörperchen hat natürlich mit dieser Form der Hypocalcämie nichts zu tun, denn die roten Blutkörperchen enthalten keinen Kalk [s. *Kramer* und *Tisdall*[7])]. Die Herabsetzung des Plasmaeiweißes hat nach *Linder*, *Lundsgaard*, *van Slyke* und *Stillman*[8]) ihren Grund in Eiweißverlusten und nicht — da die Blutmenge normal ist — in einer Verdünnung durch Wasser-retention. Bei unseren Plasmaeiweißbestimmungen haben wir uns des genauesten titrimetrischen Verfahren bedient[9]), und die Befunde von Verfasser und *Linder* sind auch durch die späteren Untersuchungen des Verfassers bestätigt worden. Physiologisch findet man diese Form der Kalkherabsetzung in der fast eiweißfreien Spinalflüssigkeit, die auf je 100 ccm etwa nur 6 mg Calcium enthält. Die Beziehung des Kalkes zur Eiweißmenge der Körperflüssigkeiten treten am besten zutage, wenn man bei genereller Anasarca gleichzeitig Kalk und Eiweiß des Serums, der Ödemflüssigkeit, der Ascitesflüssigkeit und der Thorakalflüssigkeit be-stimmt; hierbei herrscht in diesen Flüssigkeiten eine vollkommen

Parallelität zwischen Eiweiß und Kalk [s. *Salvesen* und *Linder*[3]), S. 630 ınd 631].

3. Erhöhung der Serumphosphate. Binger[10]) hat 1917 eine Herabetzung des Blutkalkes bei intravenösen Injektionen von Phosphaten estgestellt, und *Greenwald*[11]) sieht die Ursache hierfür in einer Verdünıung des Blutes. Hiergegen haben der Verfasser, *Hastings* und *McIntosh*[4]) eltend gemacht, daß auch die in genügenden Mengen erfolgende Verbreichung von Phosphaten per os eine Blutkalkverminderung und zwar ft im extremen Maße erzeuge, und daß diese Verringerung ihren Grund icht in der Verdünnung des Blutes, sondern in der Erhöhung der Phoshate im Blut habe. Bei Glomerulonephritis mit sehr mangelhaftem 'unktionsgrad der Niere und in stärkster Weise bei Urämie findet man ft den stark herabgesetzten Blutkalkspiegel und zwar immer einherehend mit einer Erhöhung der Phosphate. Dies wurde schon 1916 on *Marriott* und *Howland*[12]) nachgewiesen. Bei dieser Art der Blutalkverminderung handelt es sich sicher um den Verlust ionisierten Kalks. Bei unseren Versuchen[4]) traten die heftigsten tetanischen Konulsionen ein, die bei mehreren unserer Versuchstiere tödlich endeten. n welchem Maße die bei Urämie auftretenden Muskelzuckungen auf Kalkverringerung schließen lassen, ist noch eine offene Frage: sicher st jedenfalls, daß man bei Urämie eine sehr starke Herabsetzung des Kalkspiegels ohne irgendwelche motorischen Erscheinungen beobachten ann. Den Grund hierfür sieht der Verfasser in dem Umstand, daß das Blut bei Urämie mit Phosphatretention gewöhnlich saurer ist als normales Blut. Außerdem trete die Kalkherabsetzung gradweise ein, und gewöhnlch sei auch der Natriumgehalt niedriger.

Wenn bei einem Nephritiker mit niedrigem Plasmaeiweiß Urämie uftritt, können beide Faktoren für die Kalkherabsetzung verantwortch gemacht werden. Will man bei Nierenerkrankungen ins Reine ringen, welcher Art die etwaige Herabsetzung des Blutkalkspiegels sei, o ist es klar, daß neben den Kalkbestimmungen auch Plasmaeiweißnd Phosphatbestimmungen erfolgen müssen.

Zusammenfassung.

Bei Nierenkrankheiten gibt es 2 Formen der Herabsetzung des Blutalkspiegels. Die eine hat ihre Ursache in der Verringerung des Plasıaeiweißes; sie steht in keinerlei Beziehung zur Nierenfunktion und t auch klinisch ohne Belang. Die andere Form entsteht infolge einer etention von Phosphaten und hat unmittelbare Beziehungen zu der angelhaften Nierentätigkeit. Beide Formen können gleichzeitig aufeten.

Literatur.

[1]) *Zondek, H., H. Petow* und *W. Siebert,* Zeitschr. f. klin. Med. **99**. 1924, 129. — [2]) *Nelken, L.,* und *H. Steinitz,* Zeitschr. f. klin. Med. **103**, 317. 1926. — [3]) *Salvesen, H. A.,* und *G. C. Linder,* Journ. of biol. chem. **58**, 617. 1923—1924. — [4]) *Salvesen, H. A., A. B. Hastings* und *J. McIntosh,* Journ. of biol. chem. **60**, 311. 1924. — [5]) *Salvesen, H. A.,* Acta med. scandinav. 1923, Suppl. 6. — [6]) *Collip, J. B.,* Journ. of biol. chem. **63**, 395 u. 439. 1925. — [7]) *Kramer, B.,* und *F. F. Tisdall,* Journ. of biol. chem. **53**, 241. 1922. — [8]) *Linder, G. C., C. Lundsgaard, D. D. van Slyke* und *E. Stillman,* Journ. of exp. med. **39**, 921. 1924. — [9]) *Howe, P. E.,* Journ. of biol. chem. **49**, 109. 1921. — [10]) *Binger, C.,* Journ. of pharmacol. a. exp. ther. **10**, 105. 1917—1918. — [11]) *Greenwald, J.,* Journ. of pharmacol. a. exp. Ther. **11**, 281. 1918; Journ. of biol. chem. **54**, 285. 1922. — [12]) *Marriott, W. McK.,* and *J. Howland,* Arch. of intern. med. **18**, 708. 1916.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock. — Direktor: Prof. Dr. *Hans Curschmann.*)

Zur Kenntnis der Biermerschen Anämie[1]) (auf Grund von 230 Fällen).

Von
Maria Binswanger.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 10. November 1926.)

Die Anaemia perniciosa *Biermer* hat in der Rostocker Medizinischen Klinik zahlenmäßig in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Die Rostocker Klinik verfügt seit 1900 über ein Material von rund *230 Fällen von Anaemia perniciosa* (einschließlich der zur Zeit in klinischer Behandlung befindlichen), die klinisch und statistisch genau durchgearbeitet sind. Wir haben als Anfangstermin das Jahr 1900 gewählt, weil in diesem Jahr *Fr. Martius* die Direktion der Klinik übernommen hatte und hierdurch die Garantie für eine möglichst präzise hämatologische und sonstige Diagnose der perniziösen Anämie gegeben wurde. Einen Überblick über die Aufnahme von *Biermer*fällen an der Medizinischen Klinik in Rostock in den einzelnen Jahren gibt die folgende Kurve.

Fälle
30 25 20 15 10 5
1900 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25

Kurve 1.

Von 1908 an beginnt die Morbiditätskurve zu steigen und erreicht zunächst 1916 ihren Höhepunkt. Auffallend ist die sehr erhebliche Zunahme im Jahre 1925. Die Beobachtungen gehen nur bis zum Oktober 1925[2]).

[1]) Die Arbeit verdankt ihre Entstehung der bekannten Rundfrage der Berliner Medizinischen Gesellschaft und zeigt auch deren (zusammengefaßte) Disposition.

[2]) Diese Steigerung hat seitdem angehalten. Denn der Zugang an neuen Biermer-Fällen betrug seit Oktober 1925 bereits über 20 Fälle (bis 1. VI. 1926).

Ob es sich hier um eine wirkliche Steigerung der Erkrankungszahlen handelt, wie manche Autoren (*Rosenow*) glauben, oder nur um eine häufigere Diagnostizierung, ist schwer zu unterscheiden. Zweifellos sind unsere diagnostischen Fähigkeiten zur Erkennung, insbesondere zur Frühdiagnose und auch zur Diffenrentialdiagnose (z. B. gegenüber dem Carcinom, der chronischen Sepsis usw.), bedeutend gewachsen, wie dies auch *Morawitz* betont, der nicht an eine wirkliche Steigerung der Morbidität glaubt.

Auf der anderen Seite ist nicht zu verkennen, daß die Rostocker Klinik 1924 und 1925 auch aus *therapeutischen* Gründen einen stärkeren Zustrom von p. A.-Kranken hatte; zum Teil von Patienten, die von der Colivaccinebehandlung oder von der Transfusionstherapie unserer Klinik, von ihren Ärzten oder Patienten, gehört hatten. Und drittens ist zu berücksichtigen, daß die immer größere Popularisierung des Leidens besonders in der jüngeren Ärztegeneration die auswärtigen Kollegen häufiger (als früher) veranlaßt, *Verdachtsfälle* der Klinik zur Entscheidung zu überweisen. Trotzdem haben wir den bestimmten Eindruck, daß eine wirkliche Steigerung der Morbidität vorliegt; auch deshalb, weil derartige Wellenbewegungen auch für andere chronische, nicht infektiöse Krankheiten des Blutes durchaus bekannt und allgemein anerkannt sind. Ich verweise nur (vorgreifend) auf die mit der Zunahme der p. A. zum Teil zusammenfallende *Abnahme* der echten, d. i. anämischen Chlorose und die zweifelsfreie starke *Zunahme* der „atypischen", akuten und chronischen, sub- und aleukämischen Myelosen und Lymphadenien überall.

Ferner konnten wir die schon von *Rosenow* und *Strieck* beobachtete vermehrte Morbidität des Mannes entgegen der bisherigen Lehrbuchmeinung bestätigen. Es fanden sich rund 148 Fälle bei Männern und 73 Fälle bei Frauen.

Es kann dies aber zum Teil mit der größeren *subjektiven* Behandlungsbedürftigkeit körperlich schwer arbeitender Männer zusammenhängen, zum Teil auch mit der notorisch geringen Neigung der Frauen und Mädchen, Krankenhäuser aufzusuchen. Denn in der *Sprechstundenpraxis* hatte *H. Curschmann* den Eindruck *gleicher* Morbiditätszahlen von Männern und Frauen.

Die Fälle von *Biermer*scher Anämie, die in der Medizinischen Universitätsklinik in Rostock zur Beobachtung kamen, stammen aus beiden Mecklenburg sowie den Grenzbezirken der umliegenden Länder. Irgendwelche örtlichen oder geographischen Beziehungen zur Morbidität der *Biermer*schen Anämie bestehen bei uns nicht, wie dies auch von anderen Autoren für andere Teile Deutschlands, Österreichs und der Schweiz bestätigt wurde, insbesondere von *Naegeli*. Alle Teile des Landes sind bei uns gleichmäßig befallen; insbesondere scheint kein Unterschied zwischen Küsten- und Binnenland zu bestehen.

Nach unserer Erfahrung spielen auch Rassenzugehörigkeiten keine nachweisliche Rolle. Nur sind die in Mecklenburg zahlreich vertretenen polnischen Schnitter und Russen (ehemalige Kriegsgefangene) anscheinend weit weniger von der *Biermer*schen Krankheit befallen als die Einheimischen; während sie, d. i. die jugendlichen polnischen Landarbeiterinnen, dagegen für unsere Klinik das Hauptkontingent der (wie bereits bemerkt, auch hier zu Lande stark abnehmenden) echten, d. i. anämischen, Chlorose stellen. Es ist übrigens möglich, daß die geringe Beteiligung dieser ausländischen Schnitter an der p. A. auch darauf zurückzuführen ist, daß sie meist noch nicht im Vorzugsalter der p. A. stehen, d. i. meist unter 35 Jahre alt sind.

Die Israeliten, die in Mecklenburg nur in geringer Zahl vertreten sind, scheinen bei uns nur selten an *Biermer*scher Anämie zu erkranken, während sie in anderen Teilen Deutschlands, z. B. im Rheinland, nach den Erfahrungen *H. Curschmanns* in gleicher Weise an der Morbidität beteiligt sind, wie die anderen Rassen; jedoch nicht in auffallend *hoher*, wie dies vom Diabetes, der Fettsucht und manchen Neurosen bekannt ist.

Die Ansichten mancher Autoren (z. B. *Bittorf*), daß die vorausgegangenen Zeitereignisse, insbesondere die während des Krieges veränderte Lebensweise und Ernährung einen Einfluß auf das Vorkommen der p. A. haben sollten, können wir nicht teilen; besonders spielt die Unterernährung nach unseren Erfahrungen keine Rolle. Wenn auch 1916 einen Hauptmorbiditätsgipfel des Leidens bedeutet, so ist nicht zu verkennen, daß das Ansteigen der Morbidität bereits 1908, also lange vor Krieg, Teuerung und Not, begonnen hatte und seit der Rückkehr zu besserer Ernährung eine weitere Steigerung erfahren hat.

Änderungen in der Ernährung sind übrigens auch deshalb sicher nicht für die *Biermer*sche Erkrankung verantwortlich zu machen, da besonders auch die während des Krieges gut genährte Land- und Kleinstadtbevölkerung Mecklenburgs ebenso häufig, wenn nicht häufiger, an p. A. erkrankte als die der Städte. Auch andere Autoren (*Rosenow*) bestätigen dies; so soll z. B. auch in Finnland, wo keine Änderungen in der Lebensweise der Ernährung gegen früher eingetreten sind, eine deutliche Steigerung der Erkrankungsziffer vorliegen. Gleiches wissen wir von Schweden und Amerika, zwei vom Kriege (bezüglich der Ernährung und Lebensweise) nicht mitgenommenen Ländern.

Die großen Grippeepidemien, die auch über Mecklenburg gingen, haben keinen nachweisbaren Einfluß ausgeübt. Denn die Häufung der Fälle von p. A. begann lange vor diesen Grippeepidemien. Auch ließ sich anamnestisch nie ein Zusammenhang mit Grippeinfektionen feststellen. Das Auftreten von Morbus *Biermer* nach Malaria, (die auch zahlreiche Frontsoldaten unseres Kontingents erworben hatten), ist äußerst

selten und wird auch von anderen Autoren als ein sehr ungewöhnliches Vorkommnis geschildert.

Die *Biermer*sche Krankheit bevorzugt nach unserer Erfahrung, die sich mit der von *Morawitz* nicht ganz deckt, nicht bestimmte Kreise der Bevölkerung, wie dies auch *Naegeli* betont. Auch bei uns sind wohlhabende und ärmere Kreise etwa gleich beteiligt. Man darf sogar sagen, daß die *Biermer*sche Anämie unter den Ärmsten entschieden selten ist, und daß sie weit eher als eine Krankheit der „gesicherten Existenzen", aber durchaus nicht des „Lumpenproletariats", der Armenhäusler, Vagabunden usw. angesehen werden kann (*Hans Curschmann*).

Bezüglich des etwaigen Zusammenhanges mit vorausgegangenen Kriegsstrapazen, der bei anderen Erkrankungen (Sepsis lenta, Lungentuberkulose usw.) so auffallend hervortritt, ist zu sagen, daß Kriegsteilnehmer nach unserer Erfahrung nicht häufiger befallen wurden, als „Heimkrieger". Die starke Morbidität der Frauen (im Gegensatz zu ihrer Beteiligung z. B. an der Sepsis lenta) spricht ja auch gegen die ätiologische Bedeutung der Kriegsstrapazen.

Wir haben bei der Betrachtung unserer Fälle also den Eindruck, daß *exogene* Momente, wie berufliche Tätigkeit, Lebensweise und Wohnverhältnisse *keinerlei* pathogenetische oder ätiologische Bedeutung für die *Biermer*sche Anämie haben. Das häufigere Vorkommen bei der agrarischen Bevölkerung aller Schichten hierzulande erklärt sich aus der Tatsache, daß Mecklenburg eben ein überwiegendes Agrarland ist. Die Wohnverhältnisse unserer Kranken vom Lande waren als relativ gut anzusprechen, wenigstens bei dem Gros unserer p. A.-Kranken. Irgendeinen bedeutsamen Zusammenhang mit den Faktoren der „Domestikation" konnten wir nicht finden.

Den Eindruck einer kontagiösen Verbreitung innerhalb von Ehen, Familien, Nachbarschaften oder Gemeinden hatten wir niemals. Die familiär öfters auftretende Häufung ist sicherlich konstitutioneller Natur und auf Vererbung zurückzuführen; denn die Söhne und Töchter von *Biermer*kranken erkrankten auch nach unserer Erfahrung erst 2—$2^1/_2$ Jahrzehnte *nach* dem Vater oder der Mutter, also fast immer erst viele Jahre nach deren Tode.

Konstitution und *Biermer*sche Anämie hängen genetisch ohne Zweifel eng zusammen, wie dies *O. Schaumann* und *Martius* und seine Schule stets mit Nachdruck vertreten haben. Vor allem scheint dies für die konstitutionelle Bedeutung der Achylia gastrica zu gelten, eines Symptoms das in unseren Fällen fast stets, d.i. in 98—99% der Fälle, vorhanden war. Sie ist ungemein wichtig, ebenso wichtig, wie die typische Blutveränderung; ihr hoher Wert zeigt sich besonders bei der Stellung von Frühdiagnosen und auch bei der Differentialdiagnose.

In seiner Arbeit über Achylia gastrica und perniziöse Anämie betont r. *Weinberg* auch eine familiäre Häufung von Achylie in den Familien n *Biermer*kranken, die wir auf Grund unseres Materials der letzten hre ebenfalls bestätigen können.

Entgegen der Ansicht *Naumburgers* möchten wir an der ätiologischen deutung der *familiären* Konstitution und des familiären Auftretens r *Biermer*schen Anämie unbedingt festhalten, wenngleich sie in Deutschnd bisher noch selten *scheint*. Ein ernsthaftes *Suchen* nach familiären llen und das sorgfältige Erheben der Familienanamnese bei Kranken it p. A. dürfte deren Menge wohl erheblich steigern. Vor kurzem waren i der Medizinischen Klinik gleichzeitig 3 Fälle von p. A., bei denen das iden sich durch 2, sogar durch 3 Generationen verfolgen ließ (*Liepelt*); e Angabe von *Levine* und *Ladd*, die in 6% der Fälle ein familiäres Aufeten annehmen, scheint uns auch für unser Material nicht zu hoch geiffen (z. n. *Morawitz*).

Die in der neuesten skandinavischen Literatur beschriebenen Fälle zgen übrigens, daß das Leiden in Schweden und Finnland weit häufiger fniliär auftritt als bei uns (*O. Schaumann* u. a.).

Es sei in dieser Beziehung kurz auf einen in den letzten Wochen hier obachteten Fall aufmerksam gemacht.

Es handelt sich um einen 35jährigen Landarbeiter. Als Soldat erkrankte e 1916 an Magenbeschwerden: Erbrechen von bitterem Geschmack; gleichzeitig ten Durchfälle auf. In den letzten Jahren bisweilen Zungenschmerzen, die so rk wurden, daß er die Klinik hier aufsuchte.

1. Aufnahme daselbst 15. IV. 1925. Blutuntersuchung: Hämoglobin 67,3, Ethrocyten 2 536 000, Färbeindex 1,3; Leukocyten 2000, davon Segmentkernige 5%, Stabkernige 5%, Lymphocyten 38%, Monocyten 3%, Eosinophile 4%. Im rbten Ausstrich Anisocytose und Polychromasie. Mageninhalt: Keine freie Hl, Gesamtacidität 5. Im Urin: Urobilin und Urobilinogen negativ.

Besserung und Entlassung am 8. V. 1925.

Wiederaufnahme am 30. X. 1925 infolge schlechteren Befindens, leichter Ermlbarkeit, Schwäche in den Beinen mit Kribbelgefühl, sowie allgemeine Schlaffh; bei der geringsten Anstrengung Herzklopfen und Atemnot; häufig Kopfsc nerzen.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 34,0; Erythrocyten 1 120 000, Färbeindex 1,5; Lkocyten 3600, davon Segmentkernige 53%, Stabkernige 7%, Lymphocyten 3, Monocyten 2%, Eosinophile 2%. Starke Aniso- und Poikilocytose und Pychromasie.

Die Gastrointestinalstörungen, die Glossodynie, sowie die Achylie u das Blutbild beweisen die perniziöse Anämie. *Die Mutter des Kranken stb vor 2 Jahren an einer klinisch einwandfrei festgestellten Biermerschen Amie.* Weitere Fälle von p. A. in der Familie der Mutter fehlten.

Eine familiäre Häufigkeit von Teilsymptomen der p. A. ist uns außer le schon oben erwähnten Achylia gastrica bisher nicht bekannt gewesen. Et vor kurzem wurde aber an der Medizinischen Klinik in 2 Familien-

fällen von p. A. gleichzeitig eine ganz identische Spinalerkrankung (z
bei Mutter und Tochter) beobachtet (mitgeteilt von *Liepelt*).

Außerdem möchte ich noch aus allerletzter Zeit von einem Patie
im Stadium einer Remission berichten, wo wir neben einem famili
Auftreten eine Häufung von Teilsymptomen beobachten konnten.

Vater an p. A. in der Klinik gestorben.

Bei dem Sohne, einem 40jährigen Maurer, wurde vor 3 Jahren erstr
eine Achylia gastrica festgestellt, ebenso vor einiger Zeit bei der Schweste
Patienten. Bei dem Kranken fanden sich anamnestisch gastrointestinale Störu
typische Glossitis, Klopfschmerz der langen Röhrenknochen, Parästhesie
Händen und Beinen, Urobilinurie, allgemeine Hinfälligkeit. Im Blutbild w
nur geringe Veränderungen; bei fast normalen Hämoglobin- und Erythroc
werten besteht Anisocytose, ganz geringe Polychromasie, starke Recht
schiebung und Erhöhung des Färbeindex; jugendliche Rote waren nicht zu fi

Wir sehen also auch in dieser Familie neben den Zeichen einer
stitutionellen familiären Minderwertigkeit 2 sichere Erkrankungs
von p. A. Vielleicht läßt sich die Heredodegeneration bis in die 3. G
ration verfolgen, wenn man die Angaben des Patienten mit verwe
will, daß der Großvater „blaß und magenschwach" gewesen sei.

Periodische Häufung von *Biermer*scher Anämie, d. i. Auftreten
Exacerbationen zu bestimmten Jahreszeiten, haben wir nicht beobac
können. Dies will natürlich bei der Beschränktheit und der Auswah
Krankenmaterials nichts besagen. Immerhin haben wir in zahlrei
auf diesen Punkt genau examinierten und beobachteten Fällen n
finden können, daß ihre Exacerbationen und Remissionen mit bestim
Jahreszeiten oder athmosphärischen Phasen zusammenhingen; insbe
dere scheint die p. A. nicht zu Frühjahrsgipfeln zu neigen.

Die Frage der Zunahme des *perniziosaähnlichen* Blutbildes be
kannter Ätiologie (z. B. Sepsis, Myxoedem usw.) steht und fällt mi
Annahme, ob es überhaupt irgendeine Erkrankung gibt, die bei genau
Blutuntersuchung und sonstiger Beobachtung eine Verwechslung
echter kryptogenetischer *Biermer*scher Anämie zuläßt. Auf Grund un
Rostocker Beobachtungen können wir sagen, daß Verwechslunger
dem Blutbilde einer Endocarditis lenta, einer Tuberkulose, eines
ödems, einer Lues maligna, eines Magencarcinoms, nicht beoba
wurde; wenigstens gelang es in fast allen Fällen „atypischer p.
einerseits entweder klinisch oder anatomisch die Diagnose (z. B. der S
des Carcinoms usw.) rechtzeitig zu stellen, andererseits bestätigt
Obduktion die von uns gestellte Diagnose einer *typischen* p. A. i
Regel und deckte fast niemals Überraschungen (Sepsis, Ca usw.)

All diese genannten Erkrankungen tragen doch mehr oder we
den Charakter einer sekundären Anämie. Mag auch zugegeben
daß eine Verwechslung anfänglich möglich ist, so erlaubt doc
fortlaufende Blutkontrolle und Beobachtung fast immer die Dia

zu klären; insbesondere gilt das von der Beobachtung der Anzeichen ler Hämolyse im Blut, Urin und Stuhl, vom Verhalten des Färbeindex >1), der Makrocyten, der Leukopenie mit relativer Lymphocytose und neuerdings von der *Steigerung* der *Hämoglobinresistenz,* die nach den Erahrungen der Rostocker Klinik bei einer gewissen Steigerung (über 80) stets für p. A. und gegen sekundäre Anämie spricht (*Wörpel*).

Eine besondere Zunahme der Krankheiten, die ein perniziosaähniches Blutbild auf die Dauer *vortäuschen* könnten, haben wir also hier nicht beobachtet, außer der Viridanssepsis, die nach dem Krieg häufiger ufgetreten ist.

Das Vorkommen einer *echten Biermer*schen Anämie in, während oder nach der *Gravidität* haben wir nie beobachtet. Wir stehen mit *. Hirsch* und anderen auf dem Standpunkt, daß — wenn nicht eine ußerst seltene, zufällige Coincidenz zwischen Gravidität und p. A. voriegt — diese Schwangerschaftsanämien nicht als *echte Biermer*sche anusehen sind. Auch andere *endocrine Faktoren* mono- oder pluriglanduärer Art sind uns an unserm Material niemals konstant und ätiologisch bedeutsam aufgefallen; insbesondere gilt dies von den neuerdings viel liskutierten Faktoren der Hypo- oder Dysfunktion von Schilddrüse, Nebennieren und Pankreas. Die inkonstanten und geringfügigen endorinen Störungen unserer Fälle gingen nie über das Maß der bei vielen nfektionen und Toxonosen beobachteten vegetativ-nervösen Symptome eraus. Auch die neuerlichen Untersuchungen des respiratorischen Stoffvechsels von *H. Curschmann* und *Bachmann* sprachen keineswegs im Sinne vorwiegender thyreogener und anderer endocriner Betriebsstöungen.

Wenngleich auch in unseren Fällen ein Zusammentreffen von *Biermer*scher Anämie und *Lues* in etwa 5% der Fälle vorhanden ist, so haben wir ie die Lues als eine tatsächliche Ursache erkennen können. Insbesondere assen nach den Ausführungen von *v. Winterfeld* an unserer Klinik die 'älle von schwerer luetischer Anämie doch grundsätzliche Unterschiede on der genuinen p. A. erkennen. Da es zudem uns auch nie gelang, urch eine spezifische antiluetische Therapie die betreffende Anämie u heilen oder auch nur zu bessern, so wird dieses ätiologische Moment ir die Entstehung der *Biermer*schen Anämie wohl auszuschließen sein, ie dies auch *Rosenow* betont.

Chronisch rezidivierende Blutungen (hämorrhoidale, uterine und ndere) haben nach unserer Beobachtung nie eine perniziöse Anämie usgelöst, wenngleich äußerlich manche Fälle von Myom- oder Hämoroidenanämie einem echten *Biermer* ähnlich sehen können; die Blutntersuchung und der Verlauf (Heilung nach operativer oder Röntgenerapie) lassen die Fälle aber nach den Erfahrungen von *Hans Curschann* u. a. leicht von der echten p. A. trennen. Die kleineren

Blutungen der Haut und Schleimhäute bei echter p. A., die entwede anamnestisch oder während der Beobachtung (übrigens relativ selten gefunden wurden, sind sicherlich Zeichen der vorhandenen Krankheit also sekundär, d. i. durch die begleitende hämorrhagische Diathese be dingt, und können nicht als Ursache der p. A. angesprochen werden

In keinem unserer Fälle von p. A. haben wir Eier oder Exemplar von *Bothriocephalus latus* und *Ancylostomum duodenale* bei sorgfältige Untersuchung des Stuhles finden können. Die von vielen Autoren insbesondere den nordischen, beschriebenen Fälle von Bothriocephalus anämie sind in Deutschland anscheinend sehr selten. Der einzige vo *Hans Curschmann* beobachtete Fall betraf eine Russin.

Es sei übrigens bemerkt, daß Trichocephalus dispar nichts mit eine Anämisierung zu tun hat, wie dies einmal in der Literatur behaupte wurde. *Hans Curschmann* stellte 1905 am Material der Ambulanz de Tübinger Medizinischen Klinik fest, daß nicht weniger als 45% der Kinde und Jugendlichen Trichocephalusdispareier beherbergten; durchwe gesunde, nicht blutkranke Menschen!

Irgendwelche besonderen Beziehungen zu Darmerkrankungen habe wir nie gefunden; vor allem nie Darmstenosen, wie sie *Seyderhelm*, *Knu Faber* u. a. beschrieben. Wenngleich wir in der Vorgeschichte die gastro intestinalen Störungen häufig als erstes Zeichen des Beginns finden, s gehören sie in allen Fällen wohl mit zu einem typischen Syndrom de *Biermer*schen Anämie, zumal wir wissen, daß die Achylia gastrica die in fast allen Fällen vorhanden ist, sich schon frühzeitig findet meist lange vor dem Manifestwerden der typischen Blutveränderung

Duodenalleiden sind bei p. A. eminent selten; wir kennen nur 2 Fälle wo sich zufälligerweise ein Zusammentreffen eines klinisch und röntgeno logisch sicheren Ulcus duodeni mit einer p. A. fand; bei der außerordent lichen Häufigkeit sowohl dieser Ulcusform als auch der p. A. in unsere Klinik eine selbstverständlich mögliche, aber, wie man sieht, gar nich häufige Koinzidenz!

Ein Zusammenhang mit Ruhr scheint uns sehr unwahrscheinlich Einige ehemalige Frontsoldaten mit p. A. hatten wohl *auch* zufälliger weise eine Ruhr durchgemacht; ein ätiologischer Zusammenhang schie uns aber bisher nicht nachweislich[1]).

Irgendwelche andere regelmäßig wiederkehrende anamnestische An gaben der Kranken, als die des lehrbuchmäßigen, „achylo-dyspeptisch glossitis-neurospinal-anämischen Symptomenkomplexes" sind uns nich aufgefallen.

Die wenigen in der Literatur beschriebenen Fälle von Perniziosa nac *Trauma* lassen starke Zweifel an dem ursächlichen Zusammenhan

[1]) Man wird aber weiteres Material sammeln müssen. Neuerliche klinisch Erfahrungen ergaben doch relativ häufig bei Männern eine Ruhranamnese!

beider aufkommen. Wenn wir die Genese des Leidens und die Tatsache, daß die Dauer der „initialen Latenz“ oft außerordentlich unsicher ist, ins Auge fassen, so müssen wir zu dem Schluß kommen, daß nach einem Trauma wohl eine Verschlimmerung, ein plötzliches Aufflackern einer etwa im Remissionsstadium befindlichen *Biermer*schen Anämie möglich, jedoch ein strenger Kausalnexus abzulehnen ist. Auch die aus der Rostocker Medizinischen Klinik veröffentlichten Fälle (*Fellenz*, 1923) sprechen dafür, daß die voraufgegangenen Traumata keinesfalls als alleinige Entstehungsursache in Betracht kommen. Wenn nun auch sicherlich das Trauma als alleinige Ursache der perniziösen Anämie abzulehnen ist, so dürfen wir aber zugeben, daß es in manchen Fällen verschlimmernd und exacerbierend wirken kann; zumal wir durch *Naegeli* wissen, daß sich bisweilen im Anschluß an Frakturen und Quetschungen der Rippen und Extremitätenknochen rasch die äußeren Zeichen des Vollbildes entwickeln können. Ein Fall von *H. Curschmann* (p. A. nach Sternal- und Rippenfrakturen bei Autounfall) sprach auch in diesem Sinne.

Was die Diagnose der p. A. anbelangt, so sind die in der Rostocker Klinik beobachteten Fälle von *Biermer*scher Anämie auf Grund der häufig und planmäßig wiederholten Blutbefunde und der längeren Beobachtung mit Sicherheit als echte Fälle von kryptogenetischer *Biermer*scher Anämie anzusprechen. Die Diagnose gründet sich in der Hauptsache auf den vielfach erhobenen typischen Blutbefund: Hyperchromasie, starke Anisocytose, Schädigung der Monocyten (Megalocyten), häufig Polychromasie, Tüpfelung der Erythrocyten und Erythroblasten (relativ sehr selten Megaloblasten), hohe Segmentzahl der Neutrophilen, Blutplättchenmangel und leukopenische Lymphocytose.

Die Achylia gastrica war ein Hauptsymptom, das in 99% unserer Fälle vorhanden war. Sie gehört unbedingt zum vollen klinischen Krankheitsbild, genau so, wie die Glossitis bzw. die Glossodynie und das typische Aussehen des Kranken, dazu gehören; in fast allen Fällen traf dies bei uns zu, wenn die Patienten nicht gerade im Stadium der Remission zur Beobachtung kamen.

Eine deutliche hämatogene Bilirubinämie konnten wir häufig feststellen, ebenso einen gesteigerten Bilirubingehalt des Duodenalsaftes und des Stuhles, beides — ganz entsprechend den Erfahrungen *Zadeks* — vorwiegend bei Kranken mit *Progression* des Leidens, die auch andere Zeichen der Hämolyse (insbesondere Urobilin- und Urobilinogenvermehrung im Harn) zeigten. Beiläufig sei erwähnt, daß *Hardt* auch die Befunde des Schweden *Johnsson*, Hyperglykämie in schweren Fällen von p. A., bestätigen konnte. (*Kerstenhann*).

Auf die Bedeutung der spinalen Symptome als der ersten auffallenden Störungen bei der *Biermer*schen Anämie haben insbesondere *Nonne*, *Minnich*, *Hans Curschmann* u. a. großen Wert gelegt. Die Ausbildung

der Nervensymptome ist so außerordentlich wichtig, weil sie zeitli
unabhängig vom Blutbefund auftreten können; in etwa 90% unser
Fälle waren spinale Erscheinungen in Form von Paraesthesien, Hy
und Hyperaesthesien, Pseudotabes, Hypo- und Areflexien usw. zu finde
am seltensten waren spastische Syndrome.

Auch der typische klinische *Verlauf*, gekennzeichnet durch die Remi
sionen und Exacerbationen, ist für die Diagnosestellung äußerst wichti
und unterscheidet die *Biermer*sche Anämie von dem fast stets unaufhal
sam progressiven Charakter sekundär anämischer Zustände bei Carcino
Sepsis, Phthise, Lues u. a. m.

Daß wir in jedem Fall Lues durch die Wassermann-Reaktion, d
Magencarcinom durch die Röntgendiagnose, die Gravidität durch de
weiteren Verlauf, die Wurmkrankheiten durch unsere klinischen Meth
den ausgeschlossen haben, bedarf wohl keiner Erwähnung mehr.

„*Atypische*" *Verlaufsformen* waren im ganzen sehr selten. Bisweile
fanden wir Fälle von vieljähriger Dauer, z. B. den eines Mannes, der for
laufend seit 20 Jahren wegen „Nervosität", Blutarmut, später Achyl
gastrica häufig in Behandlung der Klinik stand, um erst 3 Jahre v
seinem Tode typische Blutveränderungen zu zeigen (mitgeteilt vo
zur Linden und *Fr. Weinberg*). Sehr rasch, förmlich akut verlaufen
Fälle von p. A. sahen wir nur bei 3 Jugendlichen von 20—25 Jahr
(mitgeteilt von *v. Winterfeld*).

Die „aplastische perniziöse Anämie" ist in unserem Material se
selten; es sind übrigens auch nur wenige sichere Fälle in der Literat
bekannt. Wenn man das Wesen der aplastischen „aregenerative
Anämie mit *Naegeli* als biologische Variante beliebiger Anämien auffaß
ist diese Seltenheit einerseits verständlich; andererseits verliert die
Form der Anämie durch diese Auffassung den Charakter einer selbs
ständigen Erkrankung. Übrigens halten wir den *klinischen* Begriff d
aplastischen Anämie auch für eine recht unsichere Konstruktion.
kommt dabei sehr auf die *Häufigkeit* der Blutuntersuchung an. Wir ve
muteten in so manchen Fällen nach den ersten Untersuchungen ei
aregenerative Form der Anämie, bis dann weitere Untersuchungen d
regenerativen Charakter erkennen ließen.

Das *Krankheitsende* ist nach unserer Erfahrung *stets ein tödlich*.
Der ganze Verlauf zeigt, wie bereits erwähnt, kein stetiges Fortschreit
sondern äußert sich in Exacerbationen und Remissionen. Die Zahl d
Remission bzw. die stationären Zustände hängen von dem Charakt
des Leidens, vielleicht auch von der Behandlung ab. Da wir nie den wa
ren Beginn erkennen können, sondern nur Vermutungen über den Begi
der Krankheit aus der Vorgeschichte zu hegen vermögen, ist die Fra
nach der *Dauer* des Leidens sehr schwer zu beantworten. In dem v
zur Linden und *Weinberg* beschriebenen Fall unserer Klinik von et

0jähriger Dauer handelt es sich wohl um den längsten in der Literatur eobachteten Fall von Morbus *Biermer*. Ob wir das oben gekennzeichete „präanämische" Stadium, das unter dem Bilde der Dyspepsie, allemeiner Asthenie und „Neurasthenie" verläuft, mit zur *Biermer*schen rankheit rechnen sollen, ist eigentlich Geschmackssache. *Hans Curschann* verglich dies Stadium mit demjenigen der „Kompensation" eines imolytischen Ikterus oder einer Polyglobulie, in dem die mit diesen eiden behafteten Individuen „mehr gelb bzw. mehr rot als krank sind". s ist anzunehmen, daß auch *Biermer*fälle in diesem Stadium der *Blut*ompensation mehr oder minder lange Zeit verharren können, in dieser eit aber bereits andere Symptome der spezifischen *Biermer*intoxikation leben. Gemäß dieser Auffassung möchten wir das präanämische Staum der p. A. als zur eigentlichen Krankheit gehörig betrachten.

Rascher bzw. subakuter Verlauf ist, wie bereits vermerkt, an unserer linik nur bei *Jugendlichen* zur Beobachtung gekommen. Auch *Moraitz* beschreibt einige sehr rasch verlaufende Fälle bei Jugendlichen. ahrscheinlich liegt hier eine Gesetzmäßigkeit vor, die bisher noch cht genügend beachtet wurde.

Bezüglich der *Prognose* des Einzelfalles sei noch eins bemerkt: aus r fortlaufenden Kontrolle des Blutstatus allein läßt sich, wie *Strieck* es an etwa 30 unserer Fälle genau beobachtete, kein Schluß auf den erlauf ziehen. In weit höherem Maße sind prognostische Schlüsse aus r gleichzeitigen Beobachtung der Hämolysestigmata (Vermehrung des lirubins in Serum und Stuhl und des Urobilinogens und Urobilins im arn) und der Berücksichtigung des Blutstatus zu ziehen, wie wir mit *dek* konstatierten.

Da sich die Therapie in den letzten 10 Jahren geändert hat und viel tiver geworden ist, so lassen sich aus den therapeutischen Erfolgen ine Anhaltspunkte für eine Änderung der Art und Schwere der Erankung entnehmen. Doch haben wir nach Durchsicht unserer 230 ankengeschichten den bestimmten Eindruck, daß die Art und Schwere Erkrankung und der Verlauf sich in den letzten 20 Jahren nicht wesenth geändert haben.

Trotz erhöhter Aktivität unserer Therapie, die sich außer moderner difizierung der Arsenbehandlung durch die „Arsenstöße" *Neissers*, der autogenen Colivaccinebehandlung (*v. Winterfeld*) und großen ansfusionen (*R. Stahl*) von völlig unverändertem Blut und anderem mehr swirkte, haben wir nur den Eindruck gehabt, häufige Remissionen auch schweren und bedrohlichen Fällen zu erzielen. Dauererfolge und Heigen sind uns, wie anderen Autoren, stets versagt geblieben. Wir ssen — leider — nach wie vor den Standpunkt vertreten: Die Endgnose der p. A. ist stets infaust und „geheilte Fälle" sind wahrscheinh stets . . . Fehldiagnosen!

Literatur.

Curschmann, Hans, Die perniziöse Anämie im Greisenalter. Münch. m Wochenschr. 1921, Nr. 6. — *Curschmann, Hans,* Die Spinalerkrankung als fri zeitiges Symptom der perniziösen Anämie. Med. Klinik 1920, Nr. 38. — *Curs mann* und *Bachmann,* Respiratorischer Stoffwechsel bei perniziöser Anäm Dtsch. Arch. f. klin. Med. **152**, H. 5/6. — *Fellenz,* Über die traumatische Ät logie der perniziösen Anämie. Inaug.-Diss. Rostock. — *Hardt,* Inaug.-Diss. 1924. *Kerstenhann,* Inaug.-Diss. 1924. — *Liepelt,* Über familiäre Spinalerkrankung familiärer Biermerscher Anämie. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **90**. — *zur Lind* Über ungewöhnlich lange Dauer der Biermerschen Krankheit. Inaug.-Diss. I stock. — *Martius,* Konstitution und Vererbung. Berlin 1914. — *Morawitz,* Bl krankheiten. München 1923 und in Band IV des Handbuches von *v. Bergma* und *Staehelin.* — *Naegeli,* Blutkrankheiten und Diagnostik. Berlin und Leip 1919. — *Naumburger,* Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 38. — *Rosenow,* Bl krankheiten. Berlin 1925. — *Schilling,* Das Blutbild. Jena 1924. — *Stahl,* I Bluttransfusion in der inneren Medizin, insbesondere bei der Behandlung perniziösen Anämie. Fortschr. d. Therapie, April 1926. — *Strieck,* Zur Symp matologie der Biermerschen Krankheit. Med. Klinik 1924, Nr. 44. — *Strie,* Läßt sich aus der fortlaufenden Kontrolle des Blutbildes bei perniziöser Anä ein Schluß auf den Verlauf ziehen? Inaug.-Diss. Rostock 1923. — *Weinbe,* Achylia gastrica und perniziöse Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**, H. 5/6. *v. Winterfeld,* Eine vorläufige Mitteil. über die Möglichkeit einer neuen ätiotro Therapie der perniziösen Anämie. Therapie d. Gegenwart. Dezember 1922. *v. Winterfeld,* Die Behandlung der pernizösen Anämie mit Koliautovacci Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 7. — *v. Winterfeld,* Lues und perniziö Anämie. Arch. f. Dermatol. und Syphilis 1923, H. 1/2. — *v. Winterfeld,* Üb akute perniziöse Anämie bei Jugendlichen. Münch. med. Wochenschr. 19 Nr. 43. — *Wörpel,* Über Hämoglobinresistenz. Mediz. Klinik 1926. — *Zad* Verhandl. d. Ges. f. inn. Med. 1925.

(Aus der 2. inneren Abteilung des Krankenhauses Neukölln. — Dirigierender Arzt: Oberarzt Dr. *Zadek.*)

Fibrinogenbestimmungen bei Anämien.

Von
Erich Loewenstein.

(Eingegangen am 10. November 1926.)

1.

Während in der Mitte des 19. Jahrhunderts dem Faserstoff im Blut ne für Wesen und Erkenntnis der Krankheit entscheidende Bedeutung ›igelegt wurde (*Wunderlich*, *Andral*) trat dieser in den folgenden Jahr-hnten als Gegenstand der Forschung völlig zurück, um erst wieder neuester Zeit unter kolloidchemischen Betrachtungen (*Starlinger*, *erzfeld* und *Klinger*) in den Vordergrund des Interesses zu rücken. us der ehemaligen Schätzung des bei Aderlässen sich absetzenden brins entwickelten sich eine Reihe von exakten Methoden, die mit Hilfe r Refraktometrie, Gravimetrie, Stickstoffbestimmung, Nephelometrie id Colometrie arbeiteten (*Benedetti*, *Cullen* und *van Slyke*, *Gram*, *Howe*, *sien Wu*, *Leenderts Gromelski*, *Foster* und *Whipple*, *Perutz* und *Rose-ann*, *Reye*, *Ruscnyak*, *Starlinger*, *Winternitz*, *Wohlgemut*). Eine ein-hende Kritik der einzelnen Darstellungen gab *Starlinger*, auf Grund r er sich jüngst für die gravimetrische Bestimmung des Fibrinogens recalcifizierten Natriumcitratplasma entschied.

2.

Diese Methode diente uns bei den Untersuchungen als Ausgangspunkt, bei die verwendeten Mengenverhältnisse vervierfacht wurden, um bei der Wägung so kleiner Mengen sich ergebenden Fehlerquellen verkleinern. Ferner wurde die Wägung nicht im Wägegläschen auf r analytischen Wage, sondern im Filter auf der Torsionswage vorge-mmen.

Ein graduiertes 10 ccm ffassendes Zentrifugierröhrchen wird mit 3,6 proz. triumcitratlösung bis zur Marke 1 und Blut bis zur Marke 10 gefüllt, dann h Gummistopfenverschluß durch mehrfaches Wenden der Inhalt gemischt l auf der elektrischen Zentrifuge $^1/_2$ Stunde zentrifugiert. Jetzt liest man den stand der Blutsäule von der Marke 9 in Millimetern ab und entnimmt mit er Pipette vorsichtig, ohne die Blutsäule aufzuwühlen, eine bestimmte Menge darüberstehenden Plasmas, das in einem flachen Schälchen aufgefangen wird.

Dann werden 1,2 ccm einer 1,2 proz. Calciumchloridlösung hinzugetan und da Ganze zugedeckt 1 Stunde stehen gelassen. Das durch die Koagulation entstanden Fibrin schüttet man auf ein vorher auf der Torsionswage gewogenes Filter un wäscht es mit destilliertem Wasser, 96 proz. Alkohol und Äther bis zur negative Sulfosalicylprobe aus. Filter und Fibrin werden 1 Stunde lang im Heizschran getrocknet und im Exsiccator bis zur vollständigen Abkühlung aufbewahrt. Di Wägung erfolgt auf der Torsionswage. Die Berechnung des Fibrinogenwertes er gibt sich nach *Starlinger* in folgender Weise:

Wenn b die Entfernung der mittleren Marke (9) von der obersten Marke (1(des verwendeten Röhrchens in Millimetern (also in unserem Falle 10 mm), g.f.I das gerinnungsfähige Eiweiß bedeuten, so ergibt sich die Menge des Fibrinoger auf Grund der Formel:

$$\frac{\text{g.f.E.} \cdot 100}{\text{m}} \cdot \frac{\text{c} + \text{b}}{\text{c}}.$$

3.

Betrachten wir, bevor wir auf unsere eigenen mit dieser Method gefundenen Untersuchungsergebnisse eingehen, die in der Literatur voı handenen Daten, so finden sich bei den verschiedenen Krankheiten Aı gaben über einen Fibrinogengehalt zwischen 0 und 1,39%, auf das Plasm bezogen. Unter der Berücksichtigung, daß je nach der gewählten Daı stellungsweise auch die normalen Fibrinzahlen sich beträchtlich von eiı ander unterscheiden, so ergibt sich am besten eine Einteilung in Zuständ von Hyperinose und Hypinose. Erstere geht in zahlreichen Fällen, wen auch nicht immer, mit der Leukocytose parallel und findet sich b Pneumonie, Polyarthritis rheumatica, Sepsis mit Absceß, Endocarditi circumskripten Entzündungsprozessen, Gravidität, einzelnen Fälle von Tuberkulose, visceraler Lues, malignen Tumoren, degenerative Nephropathien (*Benedetti*, *Epstein*, *Kollert*, *Loewy*, *Langstein* und *Meye Rusenyak*, *Whipple*).

Viel ausführlicher hat sich die Forschung mit den Erkrankungeı die mit Hypinose einhergehen, beschäftigt — in erster Linie sind das d Lebererkrankungen, — weil man daraus einen Einblick in den Grad d Parenchymschädigung zu erhalten hoffte (*Adler*, *Benedetti*, *Foster*, *Ful Isaak*, *Isaak-Krieger*, *Lester*, *Stanzani*, *Vanysek* und *Lacina*, *Whipple* Hier herrscht eine vollkommene Einheitlichkeit bezüglich der Unte suchungsergebnisse: Je schwerer das Lebergewebe in der Struktur gestö ist, desto niedriger fand man den Fibrinogengehalt, in einigen Fälle von Phosphorvergiftung sogar ein vollkommenes Fehlen.

Eine andere Gruppe von Zuständen mit Hypinose bilden Störunge des innersekretorischen Apparates: Myxödem, konstitutionelle Fet sucht, mit thyreogener Komponente, Eunuchoidismus, Dystrophia ad posogenitalis (*Busse*). Im anaphylaktischen Shock wurde von *Dehnec* eine Hypinose festgestellt. Die Verhältnisse bei Bluterkrankunge wurden von *Gram*, *Kisch*, *Morawitz* und *Schindera* untersucht. So gil

'ram an, bei afebrilen einfachen Anämien normale Werte gefunden zu aben, dagegen Verringerung in einigen Fällen von perniziöser Anämie, esonders in einem, der bei der Autopsie eine deutliche fettige Degeneation der Leber zeigte. In seiner Zusammenfassung stellt er als Krankeiten mit Faserstoffverminderung die degenerativen Lebererkrankungen nd die perniziösen Anämien zusammen.

Kisch bestimmte bei experimentell mit Toluylendiamin erzeugten iftanämien das Fibrinogen und fand, daß nach anfänglich geringer rhöhung beim Auftreten von Normo- und Megaloblasten die Werte bsanken. Nach dem Aussetzen der Giftgaben stieg der Gehalt wieder an. uch er fand bei seinen perniziösen Anämien durchweg Werte unter der Iorm und konnte bei einem Fall mit dem Ansteigen der Erythrocyten in ebensolches des Fibrinogens beobachten. Dieselbe Feststellung von Iypinose bei der Perniziosa machte *Morawitz* und bringt sie in Zusamenhang mit dem auffallend seltenen Vorkommen von Venenthromben. *Bloch*).

Im Gegensatz zu diesen Forschern stehen *Ruscnyak* und *Schindera*, ie nicht nur normale, sondern zum Teil sogar etwa erhöhte Werte fanen. Vollkommene Übereinstimmung besteht jedoch bei allen, daß bei en einfachen sekundären Anämien nie eine Erniedrigung festgestellt urde.

4.

Wir ersehen also aus der Literatur, daß die wenigen Angaben über en Fibrinogengehalt bei der Perniziosa zum Teil ganz widersprechend uten, so daß ich von Herrn Oberarzt Dr. *Zadek* veranlaßt wurde, ereut mit einer neuen Methodik Bestimmungen bei Anämien, sowohl erneziösen wie sekundären, anzustellen.

Die Schwierigkeit einer möglichst fehlerfreien Technik wurde auf rund einer persönlichen Anfrage bei Herrn Prof. *Starlinger* dadurch elöst, daß seine oben geschilderte, als zuverlässig empfohlene Methode iit den angegebenen Änderungen Ausgangspunkt aller Untersuchungen urde.

Als Normalwerte wurden Zahlen zwischen 400 und 450 mg in 100 ccm lasma festgestellt. Um die Zuverlässigkeit zu erproben, wurde eine eihe von Bestimmungen doppelt ausgeführt, die eine Differenz von urchschnittlich 15 mg ergaben. Der höchste Wert ergab sich bei einem all von chronischer Pneumonie mit Amyloidose: 1303,7 mg.

Von Bluterkrankungen wurden 9 perniziöse Anämien, zum Teil im ollstadium, zum Teil in Remission untersucht, ferner 7 sekundäre nämien. Die Fälle 1—6 ergaben mit einer Ausnahme (5), der an dem age der Blutentnahme wie auch später zeitweise nicht erklärbare plötzche Temperatursteigerungen bis 38 Grad aufwies, eine ausgesprochene ibrinogenverminderung (200—300 mg). Bei den Nachuntersuchungen

von Perniziosakranken in der Remission wurde der niedrigste Wert bei einem beginnenden Vollstadium (8), eine mäßige Erniedrigung im Fall 7 und ein normaler Wert im Fall 9 gefunden.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die bei sekundären Anämien, wo normale und erhöhte, aber nie erniedrigte Werte festgestellt wurden. Nur bei einem Kranken, wo die Anämie durch eine ausgesprochene Lebercirrhose bedingt war (varicöse Blutungen), ergab sich ein Wert von 351 mg.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen entspricht also den Befunden von *Gram*, *Morawitz* und *Kisch*, die ebenfalls bei der perniziösen Anämie eine Hypinose feststellten. Ob hier das augenblickliche Stadium, Vollstadium oder Remission, für die Höhe des Gehalts eine Rolle spielt, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden, muß aber jedenfalls bei weiteren Untersuchungen genau berücksichtigt werden.

5.

Es bleibt nun noch die Frage zu beantworten übrig, welche Ursachen für den verminderten Fibrinogengehalt bei der Perniziosa anzunehmen sind. Diese ist eng verknüpft mit der nach dem Orte der Fibrinbildung überhaupt. Die Ansicht der meisten Autoren, besonders französischer Forscher (*Corin* und *Ansiaux*, *Doyon* und seine Mitarbeiter *Morel*, *Kareff*, *Gautier*, *Petitjean*) haben sich hiermit beschäftigt, geht dahin, daß die Leber die Bildungsstätte sei oder zum mindesten entscheidend auf die Bildung einwirke. Zahlreiche Experimente: Phosphor-, Chloroformvergiftung, Leberexstirpation, Ecksche Fistel, künstliche Durchblutung wurden zum Beweis dafür ausgeführt (*Foster* und *Whipple*, *Gram*, *Jacoby*, *Noef*). *Opitz* und *Silberberg* fanden eine Afibrinogenämie und Thrombopenie bei einem Fall von ausgedehnter hepatolienaler Tuberkulose und führen dies auf den Verlust einer Teilfunktion der Leber zurück. *Wohlgemut* erhielt nach Unterbindung des Pankreasausführungsganges Fibrinogen- und Rest-N-Erhöhung. *Isaak* weist darauf hin, daß die Leber nicht nur für den Abbau, sondern auch für den Aufbau und die Speicherung des Eiweißes eine Bedeutung habe, sie sei nicht nur Fett-, Glykogen- sondern auch Eiweißdepot.

Goodpasture und *Mathews* fanden nach Ausschaltung des Darmes eine starke Verzögerung der Fibrinogenregeneration. *Kisch* dagegen glaubt in dem reticuloendothelialen Apparat die Bildungsstätte sehen zu müssen. *Levy-Crailsheim* leitet den Faserstoff von dem Eiweißrest des Bilirubins her. *P. Th. Müller* kommt auf Grund experienteller Studien zu der Überzeugung, daß dieser Stoff in allen lymphoiden Organen: Knochenmark, Lymphdrüsen, Milz, lymphoiden Apparat des Verdauungstractus, gebildet werde. Histologische Beobachtungen veranlassen *Morawitz* und *Rehn* zu der Meinung, daß das myeloische Gewebe eine Bedeutung

bei der Neubildung besitze. Endlich weist *Pfeiffer* auf die Parallelität zwischen Leukocytose und Fibrinogenvermehrung hin.

Aus all den angeführten Untersuchungen läßt sich mit Sicherheit die Frage nach der Herkunft nicht entscheiden, jedenfalls ist aber eine im Vordergrunde stehende Beteiligung der Leber als wahrscheinlich anzunehmen. Ob und wieweit diese beim Zustandekommen der Hypinose des Morbus *Biermer* eine Rolle spielt, kann also nach den bisherigen experimentellen, chemischen und klinischen Tatsachen nicht sicher entschieden werden. Vielleicht bringen da weitere Untersuchungen der verschiedenen Stadien eine auch für das Wesen dieser Erkrankung wichtige Erkenntnis. Ein Zusammenhang, möglicherweise auch Parallelgehen mit der Stärke der Noxe ist bei den oben erwähnten Experimenten von *Kisch* unverkennbar, was eine Bestätigung der Ansicht der meisten deutschen Hämatologen (*Morawitz, Pappenheim, Zadek*) sein würde, daß es sich bei der Perniziosa um eine primäre Hämotoxicose handelt.

Perniziöse Anämien.

Nr.	Name	Erythr. Mill.	Hb. %	F. I.	Normoblasten	Megaloblasten	Bilirubin	Fibrinogen
1	Ma. . .	1,06	28	1,33	68	82	1/105 000 k.d.R.	289,0
2	Ko. . .	2,08	48	1,15	30	0	1/285 000 k.d.R.	209,7
3	Le. . . .	2,3	65	1,41	0	0	1/143 000 k.d.R.	299,2
4	Ge. . . .							292,8
5	Dre. . .	1,39	35	1,25	0	0	1/166 000 k.d.R.	403,9
6	Do. . . .	1,05	23	1,04	76	0	1/105 000 k.d.R.	287,3
7	Schie. . .	4,88	92	0,96	0	0	1/222 000 k.d.R.	321,1
8	Bo. . . .	4,49	93	1,03	0	0	1/111 000 k.d.R.	298,08
9	Schm. . .	4,96	98	0,99	0	0	1/235 000 k.d.R.	455,4

Sekundäre Anämien.

Nr.	Name	Diagnose	Fibrinogen
1	Se.	Lebercirrhose	351,0
2	Gü.	Endocarditis	626,4
3	Ka.	Endocarditis lenta	671,4
4	Bri.	Blutendes Ulcus	398,6
5	Sche.	Nephrosklerose, Anämie nach Nasenbluten	597,4
6	Ja.	Subakute Glomerulonephritis	633,1
7	Boe.	Tabes, hämorrhagische Cystitis	405,7

Zusammenfassung.

Nach Darlegung der Methode zur Darstellung des Fibrinogens werden die in der Literatur niedergelegten Ergebnisse bei Zuständen von Hypinose und Hyperinose betrachtet.

Als Krankheiten mit Hypinose sind diffuse Leberparenchymerkrankungen, Störungen des innersekretorischen Apparates, der anaphylaktische Shock und die perniziösen Anämien anzusehen.

Von letzteren wurden 9 Fälle, Vollstadien und Remissionen, untersucht. In den Vollstadien fand sich mit einer Ausnahme eine deutliche Hypinose, in den Remissionen waren die Werte verschieden. Bei allen sekundären Anämien dagegen wurden normale oder erhöhte Zahlen festgestellt.

Es wird dann die Frage aufgeworfen, wo das Fibrinogen gebildet wird und aus den angeführten zahlreichen experimentellen, chemischen und klinischen Forschungsergebnissen der Schluß gezogen, daß wahrscheinlich die Leber als Bildungsort anzusehen ist.

Literatur.

Adler, A., Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 22. — *Benedetti, Piero,* Arch. di patol. e clin. med. **4**, H. 2. — *Busse, M.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **28**. 1922. — *Cullen, G.*, und *van Slyke*, Journ. of biol. chem. **41**. 1920. — *Corin* und *Ansiaux*, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **3**, 434. — *Doyon, Morel* und *Kareff*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **58**, 60. — *Doyon* und *Gautier*, Cpt. des séances de la soc. de biol. **62**. — *Doyon* und *Petitjean*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **58**. — *Dehnecke*, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. **11**. — *Epstein*, Americ. journ. of the med. sciences **163**, 2. — *Foster, D. P.*, Arch. of internal med. **34**, Nr. 3. 1924. — *Foster* und *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **58**, Nr. 3. — *Gram*, Acta med. scandinav. **56**. 1922; Journ. of biol. chem. 1921. — *Howe*, Journ. of biol. chem. **49**. — *Hsien Wu*, Journ. of biol. chem. **51**. 1922. — *Isaak*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**. 1925. — *Isaak-Krieger*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 23, S. 31. — *Jacoby*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. — *Kisch, Franz*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 31. — *Leendertz*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 16. — *Leendertz-Gromelski*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **94**. 1922. — *McLester*, Journ. of the Americ. med. assoc. **79**, 517. 1922; Arch. of internal med. **35**, Nr. 2; Transact. of the assoc. of Americ. physic. **39**. 1924. — *Levy-Crailsheim*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, H. 5/6. — *Mathews*, Americ. journ. of physiol. 1899. — *Morawitz* und *Rehn*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**. 1907. — *Müller, P. Th.*, Hofmeisters Beitr. **6**. — *Noef*, Arch. internat. de physiol. 1905/1906. — *Opitz* und *Silberberg*, Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 32. 1924. — *Perutz* und *Rosemann*, Biochem. Zeitschr. **110**. 1918. — *Pfeiffer*, Zeitschr. f. klin. Med. **33**. — Zentralbl. f. inn. Med. 1904. — *Reye*, zitiert nach *Neuberg*, Der Harn **2**, 983. — *Ruscnyak*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**. 1924; Biochem. Zeitschr. **141**; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 31. — *Schindera*, Arch. f. klin. Med. **144**. 1924. — *Stanzani*, Minerva med. **3**. — *Starlinger*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 29; Biochem. Zeitschr. **140**, 143, 157. — *Vanysek* und *Lacina*, nach Folia haematol. 1924. — *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **33**. 1914. — *Whipple* und *Hooper*, Journ. of exp. med. 1913. — *Winternitz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **100**, **101**. 1910. — *Wohlgemut*, Klin. Wochenschr. 1917, Nr. 4.

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Königsberg i. Pr. — Direktor: Prof. Dr. *O. Bruns.*)

Weitere experimentell-klinische Untersuchungen über die Entstehung der Seekrankheit.

Von
Dr. med. **Fritz-Krafft Colley.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. November 1926.)

Die Anregung zu vorliegender Arbeit wurde durch die eingehenden experimentellen Studien von *O. Bruns* über das Wesen der Seekrankheit gegeben. Nach *Bruns* ist die Seekrankheit ein akuter Erregungszustand bestimmter vegetativ-autonomer Zentren. Er kommt nach seiner Auffassung dadurch zustande, daß das Gleichgewichtszentrum durch ungewohnte Reize von außen in abnorme Erregung gerät, und dieser Reiz auf die benachbarten Zentren der Medulla oblongata, speziell auf Brech- und Vasomotorenzentrum übergreift.

Der Gleichgewichtsapparat besteht aus 3 Systemen: dem Labyrinthorgan, dem motorischen Sehapparat und dem kinästhetischen Apparat, der sich zusammensetzt aus den sensiblen Bahnen der Haut, Muskeln, Sehnen, Gelenke und inneren Organe. Die zentralen Nervenkerne dieser Systeme stehen untereinander in Verbindung und bilden zusammen mit dem Koordinationszentrum der Bewegungen das Gleichgewichtszentrum.

Für die Entstehung und Erhaltung des Gleichgewichts spielt der vestibulare Apparat zweifellos die Hauptrolle. Während schon die leisesten Störungen im Labyrinthorgan genügen, um das Vestibularzentrum in abnorme Erregung zu versetzen und damit den *Schwindelkomplex* auszulösen, gilt dies vom motorischen Sehapparat schon in beschränkterem Maße. Der kinästhetische Apparat tritt aber vollends zurück, da selbst schwere organische Störungen der sensilben Bahnen an und für sich kein Schwindelgefühl erzeugen (*Wollenberg*). Wir haben uns aus diesem Grunde auf die experimentelle Reizung des Labyrinths und des Sehapparats beschränkt und den kinästhetischen Apparat unberücksichtigt gelassen. In der Tat zeigte sich auch in unseren Versuchen, daß die sinnfälligste Änderung der Magentätigkeit nach Reizung des Vestibularapparats auftrat.

Diese Reizung kann auf verschiedene Weise erfolgen. *Barany* hat zur Prüfung der Funktionen des Bogengangsapparats eine Methode angegeben, bei der in den äußeren Gehörgang Wasser von 15 bis 27° oder 45 bis 50° C mit einer Ohrenspritze eingespritzt werden soll. Es ist eine bekannte Tatsache, daß bei einseitiger Anwendung von kälterem bzw. heißerem Wasser im äußeren Gehörgang der Mènièresche Symptomenkomplex ausgelöst werden, d. h. Schwindelanfälle, Schweißausbruch, Blässe, Übelkeit, Erbrechen, also die „*Seekrankheit*" auftreten kann. Eine weitere Möglichkeit, das Vestibularorgan zu reizen, ist die Anwendung des von *Manasse* angegebenen Drehstuhls, den *Bruns* bei seinen Untersuchungen benutzt hat. Der 3. Weg ist die Anwendung des galvanischen Stroms. Wenn man nämlich die eine Elektrode auf das Sternum und die andere auf den Processus mastoideus setzt, ist es möglich, bei vielen Versuchspersonen Erscheinungen des Mènièreschen Symptomenkomplexes auszulösen.

Wir arbeiteten ausschließlich mit der kalorischen Methode, da sie vor der rotatorischen den Vorzug der bequemeren Handhabung hat und intensiver und anhaltender wirkt als die galvanische.

Die vorliegenden Untersuchungen dienen dem Zweck, die inzwischen auch von anderen Autoren (*Abels*, amerikanische Autoren) übernommene Auffassung von *Bruns*, daß es sich bei der Seekrankheit um das Übergreifen eines durch ungewohnte Reize hervorgerufenen Erregungszustands des Vestibularzentrums auf benachbarte Zentren handelt, experimentell sinnfällig zu beweisen. Wir haben zu diesem Behuf auf Anregung von Prof. *Bruns* das Röntgenverfahren gewählt.

Bei der Versuchsperson wurde durch Einnahme einer Kontrastmahlzeit röntgenologisch die Art der Magenfüllung, -form, -lage, ferner Tonus, Peristaltik und Art der Ausschüttung festgestellt. Alsdann wurde mittels einer Ohrenspritze der äußere Gehörgang mit Wasser von 10° C kräftig ausgespritzt. Daran schloß sich sofort eine nochmalige Magendurchleuchtung. Das Ergebnis der einzelnen Durchleuchtungen wurde auf Schirmpausen registriert.

Ich möchte nun 2 Beispiele aus einer großen Anzahl gleichsinnig ausgefallener Versuche folgen lassen, welche die Wirkung kalorischer Reizung des Vestibularapparats auf die Magentätigkeit veranschaulichen sollen.

1. Frau E. M., 47 Jahre alt. Kopf- und Rückenschmerzen. Keine pathologischen Erscheinungen von seiten des Verdauungstraktus.

a) Magenverhältnisse vor der kalorischen Reizung: Angelhakenmagen, dessen tiefster Pol einen Querfinger unterhalb der Darmbeinkämme steht. Guter Tonus, mittlere Peristaltik, regelrechte Ausschüttung.

b) Nach kalorischer Reizung: Tiefster Magenpol ist um etwa einen Querfinger tiefer getreten. Vollkommene Atonie, Sistieren der Peristaltik, keine Ausschüttung mehr, Kontraktionszustand des Antrum pylori, vermehrte Fundusfüllung. Der Magen liegt „wie tot" da. Dabei besteht das Gefühl heftigen Schwindels und Übelkeit.

c) Nach weiterer Reizung: Die Kardia öffnet sich, der Speisebrei wird unter krampfartigen Kontraktionen der Fundusmuskulatur durch den Oesophagus nach außen getrieben.

d) Nach einer weiteren Minute: Langsam wieder einsetzende Peristaltik, träge aber regelmäßige Abschnürung am Pylorus und Ausschüttung. Schwindel- und Übelkeitsgefühl lassen nach.

2. Herr W. Sch., 36 Jahre alt. Nervöse Herzbeschwerden, keinerlei Magen- und Darmbeschwerden.

a) Vor der Reizung: Magen zeigt Angelhakenform, sein tiefster Pol steht in Höhe der Darmbeinkämme. Tonus normal, Peristaltik sehr gut, hoch einsetzend, durchaus normale Abschnürung, regelrechte, fleißige Ausschüttung.

b) Nach kalorischer Reizung: Starkes Hervortreten der Magentaille, tiefster Pol steht 2 Querfinger unterhalb der Darmbeinkämme. Vermehrte Fundusfüllung. Gänzliche Atonie, fast vollkommenes Sistieren der Peristaltik (nur hin und wieder werden an der großen Kurvatur flache, kurze Wellen beobachtet), Pylorus geschlossen, kein Auftreten von Ringwellen mehr. Schwindel, ganz geringe Übelkeit.

c) Nach weiter fortgesetzter Reizung: Heftige Kontraktion der Fundusmuskulatur, der Kontrastbrei wird in den Oesophagus emporgetrieben.

d) Nach einer weiteren Minute: Wieder kräftige Peristaltik. Tief einschneidende Ringwellen, gute Ausschüttung. Tiefster Magenpol steht noch einen Querfinger unterhalb der Darmbeinkämme.

Untenstehend die Aufzeichnungen dieser beiden Fälle in verkleinertem Maße. Ein Bild des Brechaktes selbst, also des unter c) geschilderten Zustandes kann nicht gezeigt werden, da eine Aufzeichnung wegen seinen schnellen Ablaufs unmöglich war.

Fall 1.

a b d

Fall 2.

a b d

Abb. 1.

Einen Erfolg in demselben Sinne, wenn auch, wie bereits erwähnt, geringeren Grades, zeigten die Magenveränderungen nach

Reizung des Sehapparats. Wir haben uns zu diesem Zweck folgender Versuchsanordnung bedient: Es wurde ein Pappzylinder von 1,50 m Höhe und 1 m Durchmesser hergestellt, der innen mit weißem Papier ausgekleidet war. Auf diesem weißen Untergrund befanden sich in regelmäßigen Abständen von 40 cm

etwa 5 cm breite, von oben bis unten durchlaufende schwarze Streifen. Der obere Rand des Zylinders war durch Schnüre mit einem Brett verbunden. Dieses Brett und damit der Zylinder hing an einem Haken, der an einem von der Zimmerdecke herabgelassenen Bindfaden befestigt war.

Auf die Versuchsperson wurde nun, wie nebenstehende Abbildung zeigt, der Zylinder herabgelassen, so daß sie von ihm ganz umgeben war. Alsdann wurde der Zylinder gedreht, wobei sich die Person bemühen mußte, die an ihrem Auge vorbeikreisenden schwarzen Streifen einzeln zu fixieren. In den meisten Fällen gelang es dadurch, die Versuchspersonen in Schwindelzustand zu versetzen. Die Magentätigkeit der Betreffenden wurde vor und nach der Drehung analog den vorher beschriebenen Versuchen registriert.

Abb. 2.

a b

Abb. 3.

Auch hier möchte ich die genauere Beschreibung eines prägnanten Falles folgen lassen:

Herr A. Schw., 27 jährig.

a) Vor der Drehung: Normotonischer Angelhakenmagen mit guter Peristaltik und Ausschüttung.

b) Nach der Reizung: Ausgeprägte Magentaille, Tonus deutlich herabgesetzt, Peristaltik schwächer als bei a), ganz träge Pylorusarbeit, vermehrte Fundusfüllung. Dieser Zustand dauert etwa 15 Sek. Danach wieder tief einschnürende, hoch einsetzende Peristaltik, Rückkehr zu dem unter a) geschilderten Zustand.

Wir beobachteten also den Ablauf des Brechaktes nach der Vestibularreizung wie nach der Reizung des motorischen Sehapparats in folgenden 4 Phasen: 1. Aufhören der Ausschüttung, Schluß des Pylorus, 2. Atonie, Sistieren der Peristaltik, 3. Kontraktionszustand des Antrum pylori, vermehrte Fundusfüllung, 4. Kardiaöffnung, Oesophagusfüllung.

Eine Reihe von Untersuchungen über künstlich erzeugte Störung der Magentätigkeit, speziell über den Brechakt, liegen in der Literatur vor. Die einzelnen Autoren sind auf Grund ihrer Forschungen zu verschiedenartigen Ergebnissen gekommen. *Krehl* betont die Regelmäßigkeit, mit der die den Brechakt darstellenden Magenbewegungen nacheinander ablaufen. *Klee*, der hierüber Beobachtungen an decerebrierten Katzen gemacht hat, beschreibt den Brechakt genau wie wir: 1. Py-

lorusschluß, 2. totale Hemmung der Peristaltik, 3. Kontraktion des präpylorischen Teils, Fundusfüllung, 4. Kardiaöffnung, Oesophagusfüllung.

Nach *Hesse* verläuft der Brechakt beim Hunde in folgenden Stadien: Zunächst wird der erschlaffte Fundus vom Pylorusteil her gefüllt, während der Pylorus selbst sich kontrahiert. Alsdann öffnet sich die Kardia, Bauchmuskulatur und Zwerchfell spannen sich an, und der Mageninhalt wird in den Oesophagus getrieben, wo er verschieden lange verweilt. Der im Oesophagus befindliche Speisebrei gelangt dann unter Exspiration bei geschlossener Glottis nach außen. *Hesse* hat dabei festgestellt, daß oft Mageninhalt aus dem Oesophagus zwischen den einzelnen Brechstößen in den Magen zurückgleitet.

Die Frage, ob beim Brechakt Antiperistaltik eine unterstützende Rolle spielt, ist noch ungeklärt. *Cannon* hat sie einmal festgestellt, während *Hesse* bei seinen Versuchen am Hund sie nie zu Gesicht bekam. Auch bei unseren Versuchen ist Antiperistaltik nie beobachtet worden.

Wir haben also mit diesen Röntgenuntersuchungen sinnfällig veranschaulicht, daß bei *ungewohnter* Reizung des Bogengangsapparats — und um eine solche handelt es sich auch bei den Schiffsschwankungen — der Reiz das Vestibularzentrum erreicht und von dort durch Faserverbindungen zum Vagus-, Vasomotoren und Brechzentrum übergeleitet wird. Daß der Reiz vom Vestibularzentrum auch auf das benachbarte Vasomotorenzentrum ausstrahlt, ergibt sich daraus, daß nicht selten im Anschluß an die Ausspritzung des Gehörgangs mit kaltem Wasser Blässe, Kühle der Haut und Schweiß auftraten.

Gleichzeitig konnten wir zeigen, daß auch der durch ungewohnte und ermüdende Reizung des Sehapparates hervorgerufene „Augenschwindel“ mit Störungen der Magenbewegungen einhergeht. Es ist dies leicht verständlich, da „jeder vom Augenmuskelapparat her verursachte Schwindel durch rückläufige Alteration des Zentralvestibularapparats auf den bekannten, diese beiden Apparate verbindenden anatomischen Wegen zustande kommt (*Leidler*)“. Und vom Vestibularkern springt, wie wir sahen, der Reiz auf das Brechzentrum über.

Sehr bemerkenswert ist noch die Beobachtung, daß bei Reizung des Labyrinths zwar über Schwindel geklagt, aber in mehreren Fällen auch auf Befragen keinerlei Übelkeit angegeben wurde, und wir doch schon im Röntgenbild die ersten einleitenden Stadien des Brechaktes beobachten konnten. Die Irradiation der Erregung vom Vestibulariszentrum auf die Nachbarkerne war also noch nicht im Bewußtsein als unlustbetontes Übelsein aufgetaucht.

Literatur.

Abels, Die Seekrankheit. Handbuch der Neurologie des Ohres, von *Alexander* und *Marburg*. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1924. — *Bruns, O.*, Untersuchungen über die der Seekrankheit zugrunde liegenden Störungen und über die Therapie dieser Zustände. Med. Klinik **10**, 1093. 1914. — *Bruns, O.*, Wesen und Bekämpfung der See- und Luftkrankheit. Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 24, S. 977. — *Cannon*, The mechanical factors of digestion. London: Arnold 1911. — *Hesse, O.*, Zur Kenntnis des Brechaktes. Arch. f. d. ges. Physiol. **152**, 1. 1913. — *Hitzig*, Der Schwindel. 2. Aufl. von Ewald & Wollenberg. Nothnagels Handbuch XII. Wien: Hölder 1911. — *Klee*, Beiträge zur pathologischen Physiologie der Mageninnervation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 204. 1919. — *Krehl*, Pathologische Physiologie. Leipzig: F. C. W. Vogel 1923. — *Leidler*, Der Schwindel. Handbuch der Neurologie des Ohres von *Alexander* und *Marburg*. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1924. — *Spiegel*, Experimentelle Analyse der vegetativen Reflexwirkungen des Labyrinths. Handbuch der Neurologie des Ohres von *Alexander* und *Marburg*. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1924.

Gehirn- und Extremitätenmetastasen bei der Pyämie.

Von
Dr. Heinrich Offergeld, Köln.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Oktober 1926.)

Bei den fortschreitenden Formen der Infektion, die vom puerperalen Uterus ihren Ausgang nehmen, versucht man streng aus praktischen Gründen die Trennung der lymphatischen von der phlebitischen Sepsis. Die erstere, stets mit einer Beteiligung des Bauchfells begleitet, geht auf dem Lymphwege, wie der Name besagt, vor sich; sie heißt daher auch die mittelbare, weil in dem reich vorhandenen System der Lymphdrüsen das septische Material wiederholt gesiebt wird, so daß wohl die Toxine und gelegentlich neben einzelnen Bakterien auch kleine Kolonien von Kokken einmal hindurchschlüpfen können, während alle gröberen Elemente, als besonders verschleppte Gewebebröckel in diesem Filter zurückgehalten werden. Bei der unmittelbaren Form des Übertrittes gehen die Gewebselemente mit in die Blutbahnen. Von Alters her hat man erstere als Sepsis, letztere als Pyämie bezeichnet. Heute heißen beide mit diesem Namen und man unterscheidet zweckmäßig die mittelbare und die unmittelbare. Voraussetzung ist ein tadellos arbeitendes Lymphsystem. Jedoch verhältnismäßig selten trifft man diese reinen Formen an; zumeist sind es Mischformen, deren Bild noch dadurch verdunkelt wird, daß die Toxinwirkung mit der schweren Vergiftung völlig die Lage beherrscht, ja es kann soweit gehen, daß eine reine Streptokokkeninfektion wie eine Vergiftung mit Fäulniserregern, also wie eine Septikämie verläuft, sei es nun, daß die begleitende septische und putride Endometritis das Krankheitsbild beherrscht, oder daß in diesen Fällen die Streptokokkentoxine die gleiche Wirkung hervorbringen wie die Ptomaine der Fäule.

Obwohl gelegentlich einmal jede Bakterienart, selbst der im allgemeinen als harmlos verschrieene Gonokokkus, eine generalisierte Sepsis zeitigen können, weist doch das Auftreten der pyämischen Infektion mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auf die Anwesenheit von Eitererregern hin. Alle die schweren Erkrankungen, die mit Beteiligung verschiedener Organe verbunden sind, haben als Erreger fast nur die kosmopolitanen pyoseptischen Erreger, die Staphylokokken machen mehr

die zur Lokalisation neigenden Entzündungen, obwohl sie im täglichen Leben die gewöhnliche Ursache für die Eiterung abgeben; man findet meist auf der Haut nur sie allein. Bei den puerperalen Fällen überwiegt, wenn sie sich ausbreiten, der Streptokokkus, der gerade die schwersten Erkrankungen hervorruft. Diese Tatsache ist um so auffallender als im Verhältnis zu andern Erregern den Streptokokken an sich eine geringere Giftigkeit innewohnt, wie sie auch eine weniger ausgesprochene zu den Organzellen besitzen, aber sie neutralisieren die normalen Schützlinge, sie reißen die Opsoniene und Bakteriolysine an sich und halten sie fest, zerstören sie in weitem Umfang und verhindern ihre Neubildung[1]). Nur so ist ihre deletäre Wirkung erklärlich.

Die Pyämie im engern Sinne des Wortes ist von jeher als die wesentlich schwerere Form der septischen Erkrankung aufgefaßt worden und das mit Recht. Wohl kann es vorkommen, daß der objektive Befund und der klinische Verlauf sich nicht miteinander in Einklang bringen lassen zumal bei den Mischformen. Wir haben eigentlich nur ein Mittel neben der exakten Beobachtung uns über die vorliegende Art ein Urteil zu bilden, denn für eine Beteiligung der Gefäße spricht die „an der Basis des Parametrium oder paravaginal tastbare regenwurmartig thrombosierte Vene."[2]). Doch gerade hier ist man den gröbsten Täuschungen ausgesetzt, man kann andere Produkte für die Vene ansprechen, wie man auch diese unter Umständen nicht mit der nötigen Sicherheit durchfühlt. Bei der eigentlichen Pyämie ist der Peritonealraum gänzlich frei: die Serosa ist überall spiegelnd, glänzend, befallen sind die Venen des Uterus und des Beckens sowie der Ovarien. Hier findet man Thromben in allen Entwicklungsstadien mit eitriger Einschmelzung. Bei Herzbeteiligung ergeben sich mannigfache Abscesse und Infarkte in allen möglichen Organen, von denen die einen mit einer gewissen Regelmäßigkeit befallen werden, während andere fast verschont zu bleiben scheinen. Mit einer gewissen Vorliebe wird das Endokard ergriffen, auch wenn sich mitunter lange Zeit diese Mitbeteiligung unserm Nachweis entziehen kann. Gerade hohes Fieber mit großen morgendlichen Remissionen, wiederholte Schüttelfröste und unbestimmte Befunde am Herzen selbst lassen diese Annahme zu Recht bestehen.

Nach stattgehabter Infektion kann bereits sehr bald in den ersten Tagen die akute Pyämie in die Erscheinung treten, wo schon zu dieser Zeit im Blut die Erreger nachzuweisen sind, und nach nur kurzem Verlauf in etwa 2 Wochen sich entscheiden, oder sie beginnt erst in der 2. bis 3. Woche und hält meist dann Monate an. Wiederholte Schüttelfröste beweisen eine Ausfüllung der Venen mit Blutgerinnsel, welches in Zerfall begriffen ist, und eine Entzündung der Wand (Phlebitis purulenta). Bei beiden Formen kommt es mit einer gewissen Vorliebe zur Mitbeteiligung des Endokard. Ja die maligne ulceröse Endokarditis

findet man nur im Gefolge der eitrigen Thrombophlebilis. Hier wiederholen sich die klassischen Versuche der künstlichen Erzeugung, wo mit den Bakterien gleichzeitig Gewebspartikelchen verschleppt werden. Die pyämische Form kann erst in Tagen auftreten, weil es immer eine gewisse Zeit dauert bis die Thromben zur eitrigen Einschmelzung gelangen.

Mit dem Eintreten der Endokarditis ist für eine allgemeine Verbreitung auf dem Blutwege die Vorbedingung geschaffen. Obenan in der Häufigkeit stehen wohl die Lungen. Man findet dort den Lungenabsceß und die Pneumonie. Hier kommt neben der echten hämatogenen Metastase auch die Mitwirkung der Bronchen in Frage[3]). Oft sind Absceß und Entzündung vereint. Dann folgen Leber und Nieren. In ersterer wie auch in der Milz bilden sich Abscesse oder Infarkte, letztere beteiligt sich mehr in Form der Entzündung am Prozesse, hier findet man gelegentlich die Bakterien in den gewundenen Harnkanälchen, nicht so selten sind ferner die kleinen Absceßchen in der Haut, die capillären Embolien in die Haut, die petechialen Blutaustritte und die auf Toxinwirkung beruhenden erysipelartige Exantheme, die mit Ausnahme des Herpes labialis Gesicht, Hände und Füße frei lassen. Nur als Toxinwirkung, nicht auf embolischem Wege entstehen die Gelenkaffektionen, die darum auch bei beiden Formen der Sepsis sich finden. Unter starker Schmerzhaftigkeit schwillt ein Gelenk an, es enthält entweder ein rein seröses Exsudat oder Eiter, wobei sich auch hier der Erguß von selbst wieder zurückbilden kann. Meist ist nur ein Gelenk befallen, aber das wechselt dann der Reihe nach; gerade diese Einzahl ist sehr verdächtig auf eine Beteiligung von Streptokokken, während bei den Gonokokken zumeist mehrere Gelenke beteiligt sind.

Gegenüber dem reichlichen Vorkommen von Metastasen in diesen Organen sind andere Körperstellen stiefmütterlich bedacht. Besonders das Gehirn und die großen Gefäße der Extremitäten werden nur äußerst selten ergriffen. Man findet in der Literatur hierüber nicht viele Aufzeichnungen. Meist sind diesen Verhältnissen nur wenige Worte gewidmet, gelegentlich der Demonstration der Präparate in der Sitzung irgendeiner Gesellschaft, so daß es sehr schwer fällt, sich ein auf Zahlen gestütztes Urteil über die Häufigkeit dieser Verhältnisse zu bilden. Gerade dieser Umstand beweist mehr als viele Worte ihre Seltenheit.

Ich erwähne zuerst die Fälle von Metastasen im Gehirn im Verlauf einer puerperalen Pyämie.

In der Zeitschrift: Indian Lancet Calcutta 1898, Vol. XI, berichtet *Banerjee* über eine an Pyämie erkrankte Puerpera, bei welcher sich eine Aphasie einstellte. Die Kranke kam nach längerer Dauer des Fiebers zur Genesung. Der Verfasser glaubt an eine Embolie in die Arterie der Sylvischen Grube mit späterm Ausgang in Heilung. Eine Hemiplegie

wurde nicht bei ihr beobachtet. *Banerjee* läßt es offen, ob hier eine einfache Embolie oder eine Blutung durch Ruptur des Gefäßes erfolgt ist.

Der nächste Fall wurde durch die Sektion sichergestellt. *Boinet* fand im linken Occipitallappen einen etwa eigroßen Absceß nach einer puerperalen Infektion, der in Viva die bekannten Erscheinungen des Schwindels hervorgerufen hatte, und beschrieb diesen Fall ausführlich in der Revue neurologique. Tome 15. Paris 1907.

Latzko besprach in der Sitzung der Geburtshilflich-gynäkologischen Gesellschaft zu Wien am 11. 2. 1913 einen infektiösen Abort mit Pyämie, welcher zu einem Absceß in der Lunge mit Gangrän und einem solchen im Gehirn geführt hatte. Über den genaueren Sitz findet sich nichts vermerkt.

Im 48. Bande der Zeitschrift: Progres medical vom Jahre 1921 findet man im 10. Heft die Mitteilung von *Cromien-Gauthier*, der in 2 Fällen von puerperaler Pyämie eine Thrombose der cerebralen Venen beschreibt, welche eine Hemiplegie nach sich zog; in beiden Fällen trat nach langem Krankenlager Heilung ein, so daß ein anatomischer Befund nicht zu erheben war.

Ich lasse hier gleich meinen Fall folgen, obwohl er wegen der gleichzeitigen Embolien in die großen Gefäße der Extremitäten gleichzeitig zur 2. Gruppe gehört.

Die ledige 24jährige Else Hahn war bis auf eine Alopecia areata stets gesund. Seit $12^1/_2$ Jahren regelmäßig menstruiert, war die letzte Periode Mitte September 1923. Als Verhältnis eines zur Besatzung zählenden englischen Soldaten wurden in der 2. Hälfte des Monats Oktober mehrfach Versuche zur Beseitigung der Schwangerschaft bei ihr vorgenommen. Der beabsichtigte Erfolg blieb zunächst aus. Sie ging als Modistin noch ihrem doppelten Beruf nach bis sich am 6. XI. ein Schüttelfrost einstellte. Sie lief damit noch herum und wurde unverantwortlicherweise auch jetzt noch von ihrer Helferin und ihrem Freund abgehalten sachgemäße Hilfe zu suchen. Am 10. zwang eine starke Blutung mit Abgang von Fetzen sie zu Hause zu bleiben, dort soll die Frucht abgegangen sein, worauf zwar kein Schüttelfrost aber Fieber einsetzte, das Allgemeinbefinden verschlechterte sich. Erst am folgenden Tag legte sie sich zu Bett, die Blutung stand jetzt. Am Morgen des 13. ging es ihr besser und sie wollte wieder aufstehen. Beim Versuche hierzu bekam sie plötzlich eine rechtsseitige Lähmung, so daß sie zu Boden fiel und als sie Hilfe herbeirufen wollte, konnte sie nicht mehr sprechen. Das Bewußtsein war erhalten. Erst am folgenden Tag ließ sie den Arzt rufen.

Die im Bett liegende Kranke ist etwas benommen und schläft bei der Untersuchung ein. Temperatur 38,5°, Puls 104, Respiration 24. Gesichtsfarbe blaß, Hämoglobingehalt 36%. Herz nach allen Richtungen etwas verbreitert, Töne sehr leise, lautes, schabendes, blasendes Geräusch an der Spitze, kein Albumen. Lungen unverändert. Blutdruck 125 mm. Leichte Facialislähmung der linken Seite, der Mundwinkel hängt herab und weicht nach der rechten Seite ab. Schlaffe Hemiplegie der rechten Seite, Reflexe erloschen, Schmerz und Berührungssinn erhalten, keine trophischen Störungen. Abdomen etwas aufgebläht, gibt überall tympanitischen Schall.

In der Vagina starker Fluor, Uterus etwas vergrößert, leicht aufgelockert, Muttermund und Cervicalkanal halb geöffnet, für Finger durchgängig. Adnexe, Para- und Perimetrium ohne Befund, besonders ist keine geschlängelte Vene dort durchzufühlen.

Diagnose: Inkompletter, septischer Abort mit ulceröser Endokarditis, Embolie der linken Art. fossae Sylvii.

Am folgenden Tage machte ich in Narkose die Entleerung des Uterus unter sehr starker Blutung, welche erst auf digitale Ausräumung stand. Uterusausspülung mit Chininalkohol und Drainage mit Trypoflavinmull, Freilegung der linken Cubitalvene, Blutentnahme und Injektion von Trypoflavin 0,2 : 40,0.

Nach anfänglicher Besserung erfolgte nach 53 Stunden ein neuer Schüttelfrost, der Drainagestreifen wurde entfernt und abermals Trypoflavin injiziert. Am 2. Tag besserte sich die Benommenheit, die Sprache wurde freier. Sie konnte die Beine wieder etwas bewegen. Der rechte Arm blieb unverändert, ebenso trat in der Parese des Facialis keine Änderung auf. Im Blut aus der freigelegten Armvene waren Streptokokken gewachsen. Am Abend des 2. Tages bei leidlich gutem Allgemeinbefinden treten plötzlich furchtbare Schmerzen im rechten Unterschenkel auf, worauf das Bein eiskalt wurde. Sie konnte die ganze Nacht nicht schlafen und schrie vor Schmerzen. Um es gleich vorwegzunehmen entwickelte sich in diesem Unterschenkel vom Knie an eine trockene Gangrän, die bis zum Lebensende bestehen blieb. Am 17. war der Facialis und die Zunge frei, die Sprache freier. Die Beine waren beweglich, das linke wegen der Embolie nur unter größten Schmerzen, die Lähmung am Arm bestand fort. Der Allgemeinzustand besserte sich in der Hinsicht, daß die Eßlust sich etwas hob. Allein schon am Abend des folgenden Tages setzte ein neuer Schüttelfrost ein, dem trotz der angewandten Mittel weitere folgten. Von nun an gab ich innerlich reichlich NaCl-Infusionen, Campher-Guajakol, Argochrom und Proteinkörper, von denen die Injektionen

Trypoflavin. Ausräumung
Schüttelfrost-Embolie. Trypoflavin. Campher-Guajakol 4,0
Schüttelfrost
Argochrom
Schüttelfrost
Schüttelfrost
Ag. colloidale
Schüttelfrost Camph.-Guajakol
Schüttelfrost
Schüttelfrost
Schüttelfrost

Abb. 1.

mit Eigenblut den meisten Erfolg aufzuweisen hatten. Allein die Erkrankung nahm den bekannten, üblen Verlauf: Das Bewußtsein blieb bis zuletzt erhalten, die Sprache wurde wieder frei, im Facialisgebiet blieb nur eine gewisse Schwäche beim Pfeifen zurück, während die Zunge und die mimischen Gesichtsmuskeln wieder brauchbar wurden. Die rasenden Schmerzen im Unterschenkel bestanden weiter und wurden mühsam mit Morphium erträglich gemacht. Das Glied blieb kalt und gefühllos, konnte aber, wenn auch mit ungeheuren Schmerzen bewegt werden. Das Bein verfiel der trockenen Gangrän, es zeigte sich keine Demarkationslinie und keine Verfärbung. Es folgten dann noch mehrfach Schüttelfröste, die Herzkraft sank immer mehr und am 1. XII. starb die Kranke bei bis zuletzt erhaltenem Bewußtsein.

Die Sektion ergab in der Hauptsache die Veränderungen bei der Sepsis an den Parenchymorganen. Von besonderem Interesse dürften die Ergebnisse im Gehirn und dem Beine sowie am Herzen sein. Hier fand sich eine ulceröse Endokarditis im Bereiche der Mitralis und feine Auflagerungen auf den Klappen der Aorta. An der Basis des großen Zipfels der Mitralis saß ein nagelkopfgroßer Absceß. Mehrere kleinere Abscesse fanden sich im Myokard an der Spitze und im Sulcus.

Gehirn: In der Gegend der Capsula interna ist ein Erweichungsherd, in der Umgebung geringes Ödem. Die Arterie ist durchgängig. Mikroskopisch besteht an dieser Stelle eine Verdickung der Intima mit Auflagerungen von Fibrin, Blutelementen und Bindegewebszellen. An keiner Stelle ist ein Blutaustritt aus dem Gewebe.

Linkes Bein vom Knie ab weiß. Venen scheinen nicht durch. In der Arteria poplitea ist etwa 2 Finger oberhalb des Abganges der Peronea ein Pfropfen, der das Lumen des Gefäßes völlig ausfüllt. Von da an peripherwärts sind alle abgehenden arteriellen Gefäße leer, ebenso alle venösen Gefäße des Gliedes. Beim Einschneiden fließt aus dem Gewebe kein Blut heraus. Der in der Poplitea steckende Embolus besteht aus Blutzellen. Fibrin und Bakterien. Aus dem Blut steril entnommene Proben ergeben kurze Reihen von Streptokokken.

Die Venen im kleinen Becken sind weit mit Thromben ausgefüllt, welche sich in verschiedenen Stadien der eitrigen Einschmelzung befinden. Diese Gefäßverlegung läßt sich bis in die Spermaticalgefäße verfolgen, die parametranen Venen enthalten stellenweise Eiter, ebenso die des linken Ovarium. In beiden Lungen in den abhängigen Stellen ausgedehnte pneumonische Herde, im rechten Oberlappen in der Tiefe des Gewebes ein hühnereigroßer Absceß. Sonst in der Lunge mehrfach Infarkte.

Hier also kam es im Verlauf eines septischen Abortes zu einer malignen Endokarditis durch Verschleppung infektiösen Materiales aus den Beckenvenen, im Anschluß daran entwickelten sich unter wiederholten Schüttelfrösten septische Embolien in mehreren Körperorganen.

Es folgen die Fälle von Embolie in eine der großen Arterien der Gliedmaßen oder mehrere. *Popow:* Jahresbericht für Geburtshilfe und Gynäkologie 1909.

36jährige Primipara, normale Entbindung. 4 Tage p. p. Fieber. Eitrige Dammwunde, brennende Schmerzen in beiden Vorderarmen, Genitalbefund normal, Lochien übelriechend. Temperatur über 40° C. Puls 100. Am 20. Tage nach der Entbindung, nachdem fast 2 Wochen eine vollständige Gangrän des linken und eine teilweise des anderen Vorderarmes bestanden hatte, erfolgte die Demarkation. Darauf wurde

ler linke Arm am oberen Drittel des Humerus in Narkose abgesetzt, am ınderen Unterarm die Nekrose abgetragen und der Defekt durch Trans-)lantation gedeckt. Die Kranke kam mit dem Leben davon, wenn auch ıach langem Krankenlager.

In der Arteria radialis des abgesetzten linken Armes fand man mehrere ılte Emboli, die Wände des Gefäßes waren unverändert, die Venen leer. *Popow* vermutet die gleichen Veränderungen in den Arterien des er-ıalten gebliebenen rechten Unterarms. Als Ursache nimmt er eine)aradoxe Embolie durch ein offen gebliebenes Foramen ovale von den ;eptisch infizierten Uterinvenen ausgehend an, weil jegliche Endo-karditis während des Leidens fehlte.

In der Marsailler med. Wochenschr. befindet sich im 46. Jahrgang n Nummer 14 (Jahr 1911) eine Mitteilung von *Roux de Brignoles-Auri-ıntis* über diesen Gegenstand. Bei einer 29jähr. Erstgebärenden traten ıach einer normalen Entbindung am 3. Tage übelriechende Lochien auf. ; Tage später unter Erbrechen, Leibschmerzen und Fieber von 40° C. ₋okalisation eines peritonitischen Exsudates, welches nach 8 Tagen bei ;chlechtem Allgemeinzustand in das Rectum durchbricht. Puls unzähl-)ar, Temperatur 40° C. Am 22. Tage nach der Entbindung abdominale Γotalexstirpation und Eröffnung vieler verschiedener großer Abscesse m kleinen Becken, worauf die Temperatur abfiel. 3 Tage nach der Weg-ıahme des Uterus trat an den 3 ersten Zehen beider Füße eine bläuliche /erfärbung auf, nachdem sich bereits 4 Tage vor der Operation Schmerzen ın ihnen eingestellt hatten. Es kam zur Demarkation der Gangrän am inken Fuß, auf der andern Seite verlief sie trocken. Nach $4^1/_2$ Monat wurden die Nekrosen abgetragen.

Da auch hier der Berichterstatter keine Endokarditis fand bei seinen Jntersuchungen, so faßt er als Ursache für diese Gangrän den durch lie Bakterientoxine bedingten Gefäßkrampf auf, indem er die Möglich-keit einer Embolie zurückweist.

Am 16. Juni 1913 teilte *Kraus* in der Wissenschaftlichen Gesellschaft Deutscher Ärzte in Böhmen eine Streptokokkeninfektion bei einer Wöchnerin mit, die zu einer Herzerkrankung und Paraplegie der Beine geführt hatte. Bei der Sektion fanden sich ausgebreitete Thrombosen n den Venen des kleinen Beckens und eine ulceröse Endokarditis die u weitgehender Zerstörung der Mitralklappe geführt hatte, auf der sich ein großer Thrombus niedergeschlagen hatte. An der Teilungsstelle ler Bauchaorta in ihre beiden Endäste reitet ein Embolus, der sich noch eine Strecke weit in die Aorta fortsetzt. Das Lumen war nicht voll-ständig verlegt.

Von *Stein* stammen 2 Fälle in Surgery Gyn. and Obstetr. 1916. Bd. 16, H. 4. In beiden handelte es sich um eine puerperale Infektion ıach Abort und Geburt, welche eine Embolie der Arteria femoralis zur

Folge hatte. Während die eine Kranke mit Amputation des Beine
gerettet wurde, ging die andere zugrunde.

Meine Beobachtung ist folgende:

Eine jetzt 26jährige Büfettdame machte vor 8 Jahren eine Gonorrhöe durc
und vor gut 4 Jahren eine Lues, deren letzte Spuren noch vorhanden sind. Regel
mäßig menstruiert hat sie bisher 2 mal abortiert und ihre letzten Menses vo
17. bis 23. II. 1913 durchgemacht. Am 6. VI. kommt sie wegen der Lues un
allgemeiner auf die Schwangerschaft zu beziehender Beschwerden zur Behandlung
Als Gravida im 5. Monat bekam sie Salvarsan und Hg. Am 26. teilte sie mit, di
Fruchtblase sei gestern auf der Straße aufgegangen beim schnellen Laufen. Tem
peratur 36,7°. Puls 88. In Wirklichkeit war sie mit einer Häkelnadel drauße
eröffnet worden. Ich ließ sie jetzt herumgehen und arbeiten um die nicht meh
aufzuhaltende Frühgeburt möglichst zu beschleunigen. Am 1. VII. kam sie wege
ziehender Leibschmerzen und stärkern Fruchtwasserabganges wieder mit eine
Temperatur von 37,8° und einem Puls von 104. Tags darauf setzten gering
Blutungen ein, die Temperatur stieg auf 38,1°, der Puls auf 112. Obschon ih
nunmehr Bettruhe anempfohlen wurde, ging sie doch weiter herum und schafft
sich abends einen Kavalier an, mit dem sie die Nacht verbrachte. Am ander
Morgen machte ich bei einer Temperatur von 38,5° und 120 Puls um die Aus
stoßung zu beschleunigen die Metreuryse, worauf nach Ablauf einer guten Stund
Wehen einsetzten, die nach $2^1/_2$ Stunden den Ballon herausbeförderten. Darau
ließen die Wehen ganz nach und waren auch durch kein inneres Mittel wieder i
Gang zu bringen. Wegen des Fiebers (38,4°, Puls 128) beendigte ich die Gebur
durch die Wendung in Narkose mit darauffolgender Extraktion, die Placent
kam auf Crédé, fast keine Nachblutung. Aus dem Uterus kam jauchiger Ausflu
heraus. Die Frucht war 21 cm lang, weiblich, maceriert, mit Zeichen der Lues
Abends Temperatur 37,4°, Puls 112. Am folgenden Abend Schüttelfrost, de
1 Stunde dauerte, worauf die Temperatur auf 39,7° anstieg, Puls 132. Schlechte
Allgemeinbefinden, Kopfschmerzen, Albuminurie aber keine Zylinder. Es wurd
nun das ganze Rüstzeug gegen die Sepsis angewandt, wie NaCl-Infusionen, Campher
Guajakol, die verschiedenen Silbersalze, die Sera und die Reizmittel, aber di
Vergiftung ging weiter. Am 6. hörte ich zuerst an Stelle der dumpfen Herztön
ein lautes, schabendes Geräusch an der Herzspitze, der 2. Aortenton war deutlic
akzentuiert. Unter fortgesetzten Schüttelfrösten trat Mittags am 17. bei er
haltenem Bewußtsein, aber sehr schlechtem Allgemeinbefinden ein rasende
Schmerz im linken Unterschenkel auf; vom Knie abwärts war das Bein kalt
weiß, gefühllos; nach 2 Tagen war etwas Gefühl zurückgekehrt, in der Tibiali
fühlte man den Puls ganz schwach, aber das Glied war kalt und bekam eine leich
marmorierte Zeichnung, die Schmerzen bestanden weiter. Am 20. wird unte
heftigsten Schmerzen plötzlich die rechte Hand gefühllos, sie kann sie nicht meh
gebrauchen zum Halten und Anfassen, sie wird steifer und kalt. Wenige Stunde
nachher geschieht das Gleiche mit dem ganzen rechten Unterarm, wobei sich be
sonders in der Ellenbeuge die Schmerzen bemerkbar machen. Fast 2 Tage späte
wiederholt sich das Schauspiel am rechten Oberarm, der in seinen beiden periphere
Dritteln weiß, kalt, gefühllos wird. Von da an war der ganze rechte Arm un
die Hand nicht mehr zu gebrauchen, die Schmerzen, die sonst vorhanden ware
kamen nicht mehr so recht zum Bewußtsein. Wenige Stunden vor dem am Aben
des 24. erfolgten Tode äußerte die sonst benommene Kranke rasende Schmerze
im rechten Oberschenkel ziemlich hoch oben in der Leistenbeuge, wo auf gelinde
Druck eine ganz umschriebene Stelle sehr schmerzte. Der Oberschenkel fühlt
sich kalt an und war weiß, in der Kniekehle war der Puls erloschen.

Die Sektion lieferte das bekannte Bild bei dieser Erkrankung. Ich lasse nur die hauptsächlichsten Ergebnisse folgen: An der Mitralklappe alte entzündliche Auflagerungen; neben diesen frische Entzündungsherde, an mehreren Stellen sind frische Auflagerungen, nach deren Entfernung das Endothel zernagt und das Gewebe weit zerstört ist, an den Klappen ausgedehnte Thrombenbildung. Die Semilunarklappen der Aorta weisen gleichfalls frische Auflagerungen auf, auch hier ist das Gewebe stellenweise durchlöchert; auf den Resten frische Thromben. Mehrfache kleine Abscesse bis zur Größe eines Kirschkernes im Myokard, besonders in der Nähe der Spitze des Herzens. In beiden Lungen zahlreiche Abscesse im Gewebe von der Größe eines Stecknadelkopfes bis zu der eines Bleistiftes. Ebensolche Abscesse, nur weniger zahlreich in Leber, Milz und linker Niere, während die andere frei geblieben ist.

In der linken Arteria poplitea sitzt in Höhe des unteren Endes der Kniekehle ein Embolus, welcher aber nicht völlig das Lumen verlegt hat, sondern man kann mit einer Haarsonde noch durch den Rest des Lumens hindurchdringen. Oberhalb des Verschlusses an der Gefäßwand Thromben. In den Endästen der Poplitea keine Veränderungen. Die Venen sind leer. Am rechten Oberschenkel ist die Arterie vollständig durch einen Pfropf verlegt, welcher kurz oberhalb des Abganges der Arteria profunda femoris den Hauptstamm der Femoralis vollständig verlegt hat; der Verschluß ist so fest, daß kein Wasser hindurchgeht, selbst nicht unter hohem Druck. In den peripheren Gefäßen ist kein Blut mehr vorhanden, die Venen sind leer. Die übrigen Gefäße des Beines sind unverändert. Der Pfropf hat eine Länge von 24 mm. Die rechte Arteria brachialis weist einen Embolus in Höhe etwa des Bicepsansatzes auf, der das Lumen des Gefäßes gänzlich versperrt hat. Im weitern Verlauf ist das Gefäß frei bis auf die Cubitalis, in der sich ein Embolus befindet, welcher aber einen win-

Embolie der rechten Femoralis

Embolie der rechten Brachialis

Embolie der rechten Cubitalis

Embolie d. r. Radialis

Embolie der linken Poplitea

Schüttelfrost

Schüttelfrost

Schüttelfrost

Schüttelfrost

Schüttelfrost

Abb. 2.

zigen Spalt an der Gefäßwand frei gelassen hat. Die Arteria ulnaris ist bis zu ihrem Ende durchgängig, in der Radialis befinden sich kurz oberhalb des Handgelenkes in nur geringem Abstand voneinander 2 kleine Emboli, die beide das Gefäß völlig verlegt haben. Die Arterien führen kein Blut, die Venen sind leer. Die ganze rechte obere Gliedmaße ist von der Mitte des Oberarmes an im Zustand feuchter Gangrän, die um so weiter fortgeschritten ist, je mehr nach der Peripherie zu die Teile liegen. So hängen an einzelnen Fingern Hautstücke herab, während am Oberarm nur eine tiefblauschwarze Verfärbung aufzufinden ist.

Mikroskopisch bestehen die Embolie aus Fibrin und Blutzellen mit vereinzelten Ketten von Streptokokken.

In den Beckenvenen waren zahlreiche, teils organisierte, teils eitrige Thromben, die sich von den Venen der Placentarstelle weit in das Parametrium hinein erstreckten. In der Wand des Uterus mehrere kleine Abscesse, in der linken Spermaticalvene Eiter, linkes Ovarium in einen Eitersack umgewandelt. Thrombose der linken Vena hypogastrica.

Im Verlauf einer schweren Pyämie im Anschluß an eine Frühgeburt war es hier zu einer ausgedehnten Metastasierung gekommen, die von einer alten Endokarditis ausgehend vor allem in den großen Gefäßstämmen der Körpergliedmaßen ihren Sitz hatte. Daneben bestand eine weitvorgeschrittene Thrombose im venösen System.

Eine ausgebreitete Venenbeteiligung bei den puerperalen Wundinfektionen stellt die weitaus schwere Form des Puerperalfiebers dar. Gerade der Umstand, daß es eine Reihe von Tagen dauert, ehe nach eitriger Einschmelzung der Thromben durch eine Überschwemmung des Blutes mit Bakterien und Toxinen die Krankheit in die Erscheinung tritt, weist nach meiner Auffassung auf den schweren Verlauf hin, da damit das Erlahmen der Abwehrvorrichtungen des Körpers am besten bewiesen wird, der in der Zwischenzeit hinreichend Gelegenheit zur Bildung von Abwehrstoffen hatte und diese auch hervorbrachte, aber im Kampfe mit den Eindringlingen wenigstens zunächst unterlegen ist. Nach *Lenharz*[4]), dessen mustergültige, eingehende Untersuchungen auch heute noch zu Recht bestehen, da sie nach einheitlichen Grundsätzen an einem riesigen Material angestellt sind, gehen 77% aller puerperalen Infektionen von der Plazentarstelle aus, während nur 23% auf Wunden am Os internum und Introitus vaginae entfallen. Gerade bei der Pyämie im engern Sinn ist diese Stelle so häufig als Ursprung anzusprechen, weil von hier aus sofort das weite uterine Venennetz in Mitleidenschaft gezogen wird. Es entsteht die eitrige Metroendophlebitis, welche sich in die Venen der Nachbarschaft weiter fortsetzt, von deren Produkte das strömende Blut Teile mit wegreißt und den Lungen zuführt. Hier hängt ihr Schicksal von ihrer Größe ab: die größeren bleiben haften und machen dort Abscesse oder Infarzierung, die kleinern gehen durch das Capillarsystem im Lungengewebe hindurch und gelangen so in den großen Kreislauf, sei es, daß nur allein die Erreger ver-

schleppt werden, oder daß gleichzeitig einzelne Zellen und Zellhaufen nebst den Bakterien und ihren Stoffwechselprodukten fortgeschwemmt werden.

In dieser Hinsicht sind gerade die sich lang hinziehenden fieberhaften Aborte und Frühgeburten gefährlich, während man auffallenderweise bei den Geburten auch wenn sie mit Temperatursteigerung verlaufen, dieser schweren Form nicht in dem Maße begegnet. Als Ursache hierfür sehe ich den Umstand an, daß gerade bei diesen verschleppten Aborten nach meinem Material meistens mehrfach nicht aseptisch durchgeführte intrauterine Maßnahmen durchgeführt wurden, wo sich nachweisen ließ, wie nach jeder Sitzung ein neuer Schub infektiöses Material in den Körper hineinflog. Die besondere Gefahr liegt noch darin, daß diesen Unglücklichen immer wieder eingeredet wird bei Blutung und Fieber nicht zum Arzt zu gehen, weil diese Erscheinungen kommen müßten und auch wieder von selbst verschwänden. Im Gegensatz hierzu wird das während oder kurz nach einer Entbindung einsetzende Fieber sehr bald sachverständiger Hilfe zugeführt.

Sind erst die Produkte der eitrigen Venenentzündung durch die Lungen hindurchgeschwemmt worden, so ist ihre nächste Haftstelle das Endokard, dessen Entzündung also immer eine Venenbeteiligung an dem septischen Prozeß zur Voraussetzung hat. Hier machen einen Unterschied die Art der Erreger, denn während die sonst so hinfälligen Gonokokken für sich allein schon eine Endokarditis hervorrufen können, muß bei den Eitererregern noch das mechanische Moment hinzukommen. Nachdem die verschiedenen Bakterien auf den Herzklappen nachgewiesen[5]) und von dort gezüchtet waren[6]) gelang *Ribbert*[7]) nur dann die Erzeugung der Endokarditis, wenn er Bakterien und Nährboden (Kartoffelkulturen) gleichzeitig einverleibte. So sah er die einzelnen Abschnitte des Verlaufes, das Ansiedeln auf dem Endothel, dessen Schwund, den feinen Sandbelag, die Trübung, Schwellung und Schwund des Epithels, die Degeneration und Nekrose, das Eindringen der Bakterien in das Gewebe und das Niederschlagen von Fibrin auf dem Gewebedefekt. Befallen werden auch hierbei die funktionell am meisten arbeitenden Teile, nämlich die Semilunar- und Atrioventrikularklappen des linken Herzens, wo sie durch den Blutstrom angedrückt werden und festhaften bleiben ,,wie die Austern auf den Austerbänken trotz der Brandung der Wogen" [*Rühle*[8])]. Daß auch dabei wieder alte Klappenfehler eine bevorzugte Stelle abgeben, beweist mein 2. Fall, aber auch völlig unverletzte Klappen werden betroffen, wie es bei der Hahn geschah. Die von *Köster*[9]) angenommene embolische Verschleppung der Streptokokken in den Gefäßen der Klappen ließ sich nicht nachweisen, sondern diese Gefäßchen fanden sich nur als Ausdruck der früheren Entzündung im letzten Fall.

Man kann wohl mit großer Sicherheit behaupten, daß sich bei den durch pyoseptische Erreger hervorgerufenen eitrigen Thrombophlebitiden mit einer gewissen Regelmäßigkeit die mykotische Endokarditis einstellt, wenn auch sie in viva sich sehr häufig dem Nachweis durch unsere Untersuchungsmethoden entzieht. Wenn Vergrößerung der Herzfigur oder unbestimmte, wechselnde Geräusche zu hören sind, dann ist meist der Beweis für die Mitbeteiligung des Herzens erbracht; sie ist aber auch ohne dieses in jedem Falle zu vermuten besonders wenn bei häufigeren Schüttelfrösten unbestimmte Beschwerden in der Herzgegend geäußert werden. So glaube ich auch, daß es sich in dem mitgeteilten Fall von *Popow* (Jahresbericht für Geburtshilfe und Gynäkologie) um eine jener unbemerkt verlaufende Endokarditis gehandelt hat und nicht um eine paradoxe Embolie durch ein offen gebliebenes Foramen ovale wie es der Berichterstatter annimmt. Da es nicht zur Autopsie kam, so steht der Beweis aus.

Wenn es erst zur Endokarditis gekommen ist, die in der Mehrzahl der Fälle mit dem Zerfall des Klappenapparates und seiner Gewebe einhergeht, so ist die Voraussetzung für eine alle Organe befallende Metastasierung gegeben. Warum diese in dem einen Falle mehr, in dem andern weniger und in wieder einem dritten gar nicht erfolgt, darüber bestehen nur mehr minder sichere Vermutungen. *Lenharz*[4]) fand bei 24 Fällen von puerperaler Septikämie, die zu Metastasen geführt hatten, eine Beteiligung: der Lungen 14 mal, der Nieren 5 mal, der Muskeln und Gelenke 3 mal. In allen diesen Beobachtungen waren in den befallenen Organen Abscesse verschiedener Größe aufgefunden worden, die zu Lebzeiten durch den Mangel irgend welcher Erscheinungen sich dem klinischen Nachweis entzogen hatten. Wie erklärt man sich nun dieses anscheinend launenhafte Spiel der Natur bei der Entstehung der Metastasen?

Zunächst sind ohne Zweifel physikalische Vorgänge beteiligt. Die bekannten Gesetze von *Thoma* bestehen noch heute zu Recht[10]), wobei unterstützend wirkt die Enge der Strombahn und Verlangsamung des Blutstromes. Nun entspringen die Arteria hepatica und lienalis einander gegenüber aus der Coeliaca und sind mit der renalis die stärksten aus der Aorta abgehenden Gefäße. Es ist also den verschleppten Embolis leicht gemacht in diese Gefäße zu gelangen bei der Rückenlage der Kranken. Leber, Milz und Niere führen ein enges Capillarnetz, so daß den hingeschleuderten Zellen das Haftenbleiben sehr erleichtert wird. Die Arteria mesenterica superior, welche die oberen Teile des Darmes mit Blut versorgt, weist zwar das größte Lumen auf, aber sie hat ein ungemein weit und fein verzweigtes capilläres Anastomosennetz, welches das Haftenbleiben ebenso erschwert wie die Endcapillaren es begünstigen. So kommt es, daß der Darm in allen seinen von den beiden Arteria mese-

raicis versorgten Gebieten von der Embolie verschont bleibt. Neben der Bauchaorta wird auch gelegentlich die aufsteigende vom Embolus durcheilt. Hier sind es zwei Gefäße, in denen besonders gern der Embolus haften bleibt, das sind die Arterien des Auges und des Gehirns. Sie bestehen zumeist aus Bakterienkolonien und Gewebebröckel und fliegen meist in die Arteria cerebri media capsula interna (Fossae Sylvii), wo sie durch Ausschaltung der Nervenzentren die bekannten Lähmungserscheinungen machen. Sehr selten wird das Knochenmark ergriffen, obwohl hier die physikalischen Verhältnisse für das Haftenbleiben der verschleppten Zellen sehr günstig sind.

Daraus folgere ich, daß auch bei dieser Art der embolischen Metastase die gleichen Gesetze bestehen wie bei der Geschwulstembolie, bei der noch biologische Faktoren hinzukommen müssen, wenn Metastasen entstehen sollen. Der Körper muß zur Aufnahme dieser Elemente „disponiert" sein, d. h. er muß die Fähigkeit verloren haben, verschleppte Zellen zu vernichten, die in gesunden Tagen er in hohem Maße besitzt. Ebenso geht es mit den Bakterien. Diese Schutzkräfte erlahmen aber durch die Krankheit selbst, durch die giftigen Produkte bakteriellen Ursprungs. Dazu kommt, daß „der Zustand des Blutes und der Lymphe nicht zu allen Zeiten in gleicher Weise geeignet ist" Metastasen aufkommen zu lassen, da die Zellen des Körpers allen Eindringlingen gegenüber gewisse Schutzkräfte aufzubringen imstande sind [*Borst*[11])]. Sodann ist die chemische Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeiten der verschiedenen Organe maßgebend, da ja in jedem ein anderer Stoffwechsel stattfindet, somit in jedem Organ ein anderer Stoffwechsel statt hat, die Existenzbedingungen also an verschiedenen Orten verschieden sind. Dazu kommen der verschiedene Widerstand gegen das Wachstum und lokale gewebliche Einrichtungen, welche das Wachsen und Haftenbleiben erleichtern oder erschweren. Nur so erklärt sich die scheinbare Launenhaftigkeit der Metastasenbildung, das Fehlen trotz des Kreisens der Erreger im Blut. *Borst* sagt: „hierauf beruht es vielleicht, daß manche Organe so überaus selten von Metastasen heimgesucht werden". Das ist der Grund, weshalb man in den Organen mit sehr reger physiologischer Arbeit wie im Knochenmark, in den innersekretorischen Drüsen, den Nieren so selten und in Leber und Milz in nicht noch wesentlich höherem Grade diesen sekundären Prozessen begegnet, wo sicherlich die physikalischen Bedingungen alle erfüllt sind. So beweist gerade das Auftreten der verschiedenen Abscesse im Verlauf der Pyämie ein Nachlassen der Widerstandsfähigkeit des Körpers, so daß mit jedem neuen Nachschub die Aussicht trüber wird.

Was das Gehirn angeht, so ist seine Beteiligung an den sekundären Vorgängen bei der Streptokokkeninfektion sehr selten, darin stimmen alle Untersucher überein. In besonderm Maße gilt das von den puer-

peralen Prozessen. So findet *Lenharz*[4]) bei 20 Fällen von Pneumokokkensepsis 4 mal Meningitis, bei 22 Fällen puerperaler Sepsis aber nicht 1 mal. Aber auch dabei ist das Gehirn selbst unbeteiligt. Wie bei allen Hirnembolien ist die Arteria cerebri media auch bei dieser Form am ehesten betroffen. Dann tritt als das am meisten in die Augen springende Symptom die Sprachstörung und Lähmung auf, wenn es nicht zum schnellen Tode kommt; sonstige Ausgänge sind die Erweichung und Abscedierung der Partie je nach Virulenz der Erreger. Es kann unter günstigen Verhältnissen sich auch klinisch wieder völlige Herstellung ausbilden, wenn der verschleppte Embolus bald wieder zerfällt und die Strombahn frei gibt ehe eine Schädigung der Gewebe eingetreten ist; es scheinen diese Fälle nicht allzu selten zu sein; jedenfalls macht es einen überraschenden Eindruck, wenn bei der hoffnungslos Erkrankten in wenigen Tagen die Sprache wiederkehrt. Ich halte dieses alles für Embolien und nicht für lokale Gefäßkrämpfe, die durch die Toxine auf reflektorischem Wege ausgelöst sein sollen, denn man findet zu solchen Zeiten meist mehrfache Embolien, während an keinem anderen Organsystem sich eine Änderung des Erregungszustandes bemerkbar macht. Diese Embolien können sich wiederholen, wie es auch möglich ist, daß die später einsetzende Erweichung, Abscedierung und der Zerfall wieder die Herdsymptome hervortreten läßt. Der Verlauf ist daher ein sehr wechselnder, der im Voraus sich in keinem Fall bestimmen läßt.

Eine weitere Angelegenheit bedarf noch der Besprechung. Nach der Entstehungsart dieser Metastasen, deren Matrix in den Uterinvenen liegt, finden sich die ersten und meisten Tochterherde in den Lungen. So kommt es, daß eben die Kombination von Abscessen in den Lungen mit solchen im Gehirn nicht allzu selten angetroffen wird. Wenn aber der Embolus sehr rasch zerfällt, die Strombahn wieder frei wird und keine Bakterien verschleppt wurden, die eine Abscedierung zur Folge hatten, so sind, wie gesagt, für die völlige Wiederherstellung alle Bedingungen gegeben. Die Kombination metastatischer Abscesse in Lunge und Gehirn bei der puerperalen Pyämie hat ein gleiches bei der Metastasierung des Carcinoms des Uterus. Bekanntlich ist dieser Sitz der Tochtergeschwulst sehr selten, aber man findet sie dann meist mit der gleichen Erkrankung in den Lungen [*Kaufmann*[12])]. In meiner bekannten Zusammenstellung in der Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1909, Bd. 63, stellte ich unter 20 derartigen Metastasen eine einzige fest, welche die Arterie der linken Fossa sylvii betraf und in Lebzeiten durch die Aphasie erkannt worden war. *Geroulanos*[13]) aber fand gerade hierbei mit besonderer Vorliebe diese Arterie befallen. Somit ist bei beiden Arten gerade dieses Gefäß mit einer gewissen Häufigkeit heimgesucht. Das spricht doch sehr für die gleichen Vorgänge sicherlich physikalischer Natur, da man sich nur schwer eine Vorstellung von

einem besonders gearteten Stoffwechsel eben dieses Hirnteiles machen kann im Gegensatz zu den andern Stellen.

Ein weiteres sehr seltenes Ereignis im Verlauf der puerperalen Pyämie ist eine Verlegung des Hauptstammes oder eines größeren Astes der Extremitätenarterie, die fast ausschließlich im Anschluß an eine bestehende Endokarditis erfolgt. Das ist ohne weiteres erklärlich, weil sonst für gewöhnlich keine Verbindung zwischen dem venösen und arteriellen System besteht. Sie tritt auch erst gegen Ende des Dramas ein, wenn die vorhin näher auseinander gesetzte Widerstandsfähigkeit des Organismus vor dem Erlahmen steht, und gibt daher eine sehr trübe Prognose. Meist nach einem kurz vorher gegangenen Schüttelfrost ist sie urplötzlich da, wo die Kranke als einziges Zeichen rasende Schmerzen in dem befallenen Gliede äußert, wenn sie noch dazu imstande ist, was aber trotz des schlechten Zustandes meist doch der Fall ist. Der Ausgang ist gewöhnlich die feuchte, seltener die trockene Gangrän, falls nicht vorher der Tod erfolgt. Das zunächst einzige, objektiv nachweisbare Zeichen ist das Erlöschen des Pulses in den peripheren Arterien der ergriffenen Extremität. Öfters soll sich dieses Verhängnis ankünden durch hohe Abendtemperaturen mit großen morgendlichen Remissionen; mir sind mehr Schüttelfröste begegnet. Die beste und umfassende Zusammenstellung hierüber stammt von *Wormser*[14]). Er fand bei 64 Fällen von Embolien im Wochenbett 58 mal die untere Extremität befallen.

Wenn das Leben noch eine Zeit lang erhalten bleibt, so kann die Frage entstehen, was man tun soll, denn ohne Zweifel bedeutet dieser Zustand, zumal, wenn Gangrän einsetzt, eine neue, sehr ernste Gefahr für den Körper. *Zweifel*[15]) erblickt dann das einzige Mittel zur Rettung in der sofortigen Absetzung des Gliedes, sobald sich der Brand begrenzt hat und Demarkation eingetreten ist. Aber auch damit wird nicht viel erreicht, denn von 24 Amputierten starben 6, das sind immerhin noch 25%, während sonst alle Nichtamputierte — es waren 30 — zugrunde gingen. Ich selbst habe mich nicht zur Absetzung entschließen können und rate von dem Eingriff ab. Zunächst sind wir machtlos gegen eine Wiederholung. Solange die ulceröse Endokarditis besteht kann sich dieses Ereignis jede Sekunde wiederholen, und wir können den Verlauf dieser Endokarditis nicht beeinflussen. Sodann treten diese Embolien erst ein, wenn das Leiden weit fortgeschritten, der Organismus in seiner Widerstandsfähigkeit gelähmt und die Herzkraft gesunken ist. So kommt es, daß zuerst sich kleinere Bröckel lösen, welche mehr die peripheren Verzweigungen verlegen und später immer gröberes Material herumgeschleudert wird, das bereits die Äste mit größerem Lumen verlegt. Besonders aber ist zu bedenken, daß nach den Ergebnissen des Experimentes, sobald ein größerer Ast verstopft wird, eine derartige Mehrbelastung des Herzens eintritt, daß dieses leistungsfähig wird.

Wir wissen, daß der Ausgleich im Kreislauf nach Unterbindung der Gefäße letzten Endes durch die Capillaren geschieht, und daß die Eröffnung dieser Bahnen eine ungeheure, durch die Blutmessung bestimmbare Mehrarbeit des Herzens verlangt, der je nach der Größe des ausgeschaltenen Gefäßes nur ein durchaus leistungsfähiges Herz Genüge leisten kann, und das erst in Stunden bis Tagen. Wenn bei einem durch die Sepsis schwer geschädigten Herzen nun plötzlich eine große Arterie verstopft wird, so ist durch die jetzt eintretende Notwendigkeit einer Mehrarbeit die Gefahr der Herzinsuffizienz in allernächste Nähe gerückt. Das hat natürlich erst recht Gültigkeit, wenn mehrere Gefäße verlegt sind. Wichtig ist das plötzliche Auftreten, wie es bei der Embolie der Fall ist. Lehrreich in dieser Hinsicht ist der vorhin erwähnte Fall von *Kraus* (Seite 279). Der an der Teilungsstelle der Aorta reitende Embolus hatte das Lumen nicht völlig verlegt, so daß Blut vorbeiströmen konnte; daher kam es hier nicht sofort zum Exitus, wie bei der Unterbindung, sondern die Kranke lebte noch eine Zeit und hatte nur eine Paraplegie der Beine. In dem letzten von mir oben mitgeteilten Fall waren die verschiedenen Embolien, die nur kleinere Gefäße betroffen hatten, anstandslos ertragen worden, bis zuletzt die Femoralis verlegt wurde, — das war für das geschwächte Herz zu viel und es stellte kurz darauf seine Tätigkeit ein; es beweisen solche Tatsachen wie das Experiment, daß Herzinsuffizienz als Todesursache für diese Fälle allein in Frage kommt. Dann aber ist ein Einspringen des Kollateralkreislaufes nicht zu erwarten und so sehen wir denn auch in den meisten Fällen sich den Gewebstod in irgendeiner Form einstellen. Man kommt also mit den therapeutischen Bestrebungen meist zu spät.

Noch ein Punkt ist zu beachten. Die Kollateralbahnen sind bei den einzelnen Gefäßen sehr verschieden. Um zu meinem Fall zurückzukehren, wo zuletzt die arteria femoralis verlegt war, so besteht gerade bei diesem Gefäß über das reibungslose, schnelle Einsetzen des kollateralen Kreislaufes noch keine Klärung. Von den Unterbindungen dieses Gefäßes wissen wir, daß hierbei wegen der Möglichkeit einer Gangrän des Beines eine große Gefahr besteht. So fand *Zeidler*[16]) unter 5 Unterbindungen 2 mal dieses Verhängniss und *Niebergall*[17]) stellte aus der Weltliteratur im ganzen 24 Unterbindungen unterhalb des Ligamentum inguinale zusammen, unter denen sich 14 mal, also in 58,3% Beingangrän ereignete. Neuere Arbeiten hierüber verdanken wir *Boumann*[18]) und einem Unbekannten aus Basel[19]). Auch mit meiner Arbeit (Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 88, 1907) ist diese Frage noch keineswegs geklärt. Es scheint, daß die Verhältnisse beim Menschen verschieden liegen, und nur bei einem volleistungsfähigen Herz mit dem rechtzeitigen Einsetzen des kollateralen Kreislaufes zu rechnen ist. Wir müssen aber bei der puerperalen Pyämie diese Voraussetzung fallen lassen. Nur so ist es zu ver-

stehen, wenn auch bei der Verstopfung derjenigen Gefäße, die sonst den kollateralen Ausgleich sofort in Tätigkeit treten lassen, der Gewebstod eintritt. Alles das beweist, was ich schon vorhin sagte, ein schnelles Sinken der Herzkraft, das die Prognose äußerst ernst erscheinen läßt. Meist erfolgt dieser als feuchte Gangrän, weil die bakterielle Zersetzung dabei im Spiele ist: es kann aber auch eine gewöhnliche Mumifikation einsetzen, wenn nur ein blanker oder mit nicht virulenten Streptokokken beladener Embolus fortgeschleudert wird. Im einzelnen Fall die näheren Umstände zu ergründen und die Ursachen festzustellen, ist uns nicht möglich. Jedenfalls beweisen diese Auseinandersetzungen, daß man mit der Absetzung des von einer Embolie ergriffenen Teiles nicht weiter kommt, und dem ermattenden Herz nur eine neue Schädlichkeit hinzugefügt wird, wodurch der endgültige Ausgang nur beschleunigt wird. Eine andere Frage ist die Amputation zu einer Zeit, wo nach längerem Bestand die Demarkation erfolgt ist, wenn das Herz sich erholt hat, oder wenn einmal ausnahmsweise zu Beginn der Erkrankung bei noch gutem Allgemeinzustand dieses Ereignis eintritt. Dann fallen diese Bedenken weg, die Möglichkeit einer Wiederholung bleibt aber bei Fortdauer der Endokarditis weiter bestehen. Gerade diese ist die Hauptgefahr und ihr am schwersten zu begegnen.

Aus den gleichen Gründen verspreche ich mir auch keinen Erfolg von der Unterbindung der Venen, von denen man dann wohl schon die iliacalen oder gar die Cava ausschalten müßte, es ist mir auch nicht bekannt, ob bei bereits eingetretener Metastasierung schon diese Operation vorgenommen wurde. So sind wir denn ausschließlich auf die interne Behandlung angewiesen, die gerade hierbei kaum Erfolge aufweisen kann. Serum und Chemotherapie helfen nur in den ersten Tagen nach der Infektion, sie scheiden also von vorne herein aus. Es kommt allein auf die Erhaltung der Körperkräfte an und da muß eben jedes Mittel versucht werden. Mir haben sich auch in anderen Fällen immerhin gut bewährt Campher-Guajakolinjektionen, Chinin und die gesamte Hydrotherapie, soweit man sie in diesem Zustand anwenden kann, und neuerdings die Proteinkörper, bei denen man versuchen muß, welche am besten ertragen werden. Begünstigend in hohem Maße für ein Fortschreiten wirken Blutverluste jeder Art und zurückgelassene Gewebsteile [*Gärtner*[02])] ebenso aber auch solche, welche in ihrer Ernährung geschädigt sind, wie es bei stark gedrückten Ausräumungsversuchen vorkommt. Daher ist wohl in jedem Falle eine einmalige, vorsichtige Austastung zumal bei bestehender Blutung unbedingt erforderlich, wobei etwa noch vorhandene Eireste gleich mit entfernt werden. Die Hauptsache bleibt zunächst eine durch vernünftige Körperpflege erhaltene Körperkraft bis uns die innere Medizin ein Mittel gegen die Endokarditis und die Herzinsuffizienz auch bei diesen desolaten Fällen an die Hand gibt.

Literatur.

[1]) Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, 13. Tagung, Straßburg 1909. Wiesbaden-München: Verlag Bergmann. — [2]) *Halban-Kohler*, Die pathologische Anatomie des Puerperalprozesses. Leipzig-Wien: Verlag Braumüller 1919. — [3]) *Hagemann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 41. — [4]) *Lenharz*, Nothnagels Handbuch der Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd.III/4. S. 380ff. — [5]) *Heidberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **56** u. **73**. *Köster*, **72**. *Klebs*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **9**. 1878. — [6]) *Philipowicz*, Wien. med. Blätt. 1885. *Wyssokowitsch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **105**. 1886. *Weichselbaum*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **2**, Nr. 8. 1887. — [7]) *Ribbert*, Dtsch. med. Wochenschr. 1885, Nr. 42; Fortschr. d. Med. 1886, Nr. 1. — [8]) *Rühle*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **32**. — [9]) *Köster*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **72**. — [10]) *Thoma*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **92**. — [11]) *Borst*, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden-München: Verlag Bergmann 1902. — [12]) *Kaufmann*, Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1896, Nr. 8. — [13]) *Geroulanos*, Diss. München 1892. — [14]) *Wormser*, Wien. klin. Rundschau 1904. — [15]) *Zweifel*, Döderleins Handbuch der Geburtshilfe. Bd. III. München: Verlag Bergmann 1924. — [16]) *Zeidler*, Berlin. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 39. — [17]) *Niebergall*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **37**. — [18]) *Boumann*, Diss. Amsterdam 1895. — [19]) Jahresbericht der chirurgischen Abteilung zu Basel. 1875. — [20]) *Gärtner*, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **1**. 1891.

(Aus der Medizinischen Klinik, Göttingen. — Direktor: Prof. *Erich Meyer.*)

Bemerkungen zu der Arbeit von A. Salomon:
„Das Verhalten des Körpergewichts und des Serumeiweißspiegels bei Tuberkulose und ihre Beeinflussung durch das Tuberkulin“

in Band 104, S. 223 dieser Zeitschrift.

Von

Robert Meyer-Bisch, Göttingen.

(Eingegangen am 10. November 1936.)

In der genannten Arbeit kommt Salomon zu dem Ergebnis, daß die ,Angaben *Meyer-Bischs* über eine für nichttuberkulöse und tuberkulöse harakteristische Körpergewichts- und Serumeiweißkurve in den wesentichsten Punkten nicht bestätigt werden konnten“.

Ausführung und Anordnung seiner Versuche sind in entscheidenden Punkten anfechtbar, so daß sie zu einigen kritischen Bemerkungen vernlassen. Auf das gesamte Problem des Wasserhaushaltes unter dem Einfluß des Tuberkulins und unspezifischer Eiweißkörper einzugehen, rübrigt sich; ein Übersichtsaufsatz erscheint demnächst in Brauers Beiträgen zur Klinik der Tuberkulose. Es sei deshalb auf diesen verviesen.

I. Zur Methodik.

Salomon bestimmt den Serumeiweißgehalt rechnerisch aus dem durch Veraschung nach *Kjeldahl* ermittelten N-Gehalt. Dagegen ist natürlich ichts einzuwenden. Jedoch liegt in dem zur Gewinnung der nötigen Blutmenge erforderlichen Aderlaß eine doppelte Fehlerquelle: 1. sind äufige Aderlässe, auch wenn die dabei entnommene Blutmenge gering st, für die intermediäre Wasser- und Salzbewegung nicht bedeutungslos, *a die Menge des einströmenden Gewebswassers größer ist als die entnomene Blutmenge.* Bei richtiger Technik, d. h. bei Verwendung von Capillarblut, kommen derartige störende Einflüsse nicht in Frage. Konentrationsschwankungen z. B. zwischen 9,08% morgens und 7,89% bens (Fall 1) und zwischen 8,5% und 6,6% (Fall 4), wie sie bei *Salomon* ngegeben sind, kommen daher auch, bei Verwendung von Capillarblut, eim Gesunden überhaupt nicht vor.

2. führt psychische Erregung bei nicht ganz robusten Patienten an ich schon zu einer Erhöhung des Serumeiweißgehaltes. Unter Um-

ständen kann schon ein kleiner Vasomotorenreiz genügen [*Veil*[1])]. Die ganze Prozedur des Aderlasses ist aber bekanntlich für Viele gleichbedeutend mit einem schweren Eingriff.

II. Zu den Untersuchungsergebnissen.

Unter Berücksichtigung der im vorstehenden kritisch gewürdigten Methodik ist es nicht weiter verwunderlich, daß Salomon zu dem Ergebnis kommt, daß eine sogen. Serumkurve beim Normalen nicht existiert. Er steht dabei außerdem in Widerspruch zu einwandfreien Nachprüfungen unter anderem durch *Rominger*[2]) und neuerdings auch durch *Brieger*, trotzdem *Salomon* sich auf ihn ausdrücklich bezieht. Der letztgenannte Autor revidiert nämlich in einer jüngsten Arbeit[3]) seine frühere ablehnende Stellungnahme in wichtigen Punkten, besonders was die Regelmäßigkeit der Serumkurve anbetrifft.

Eine gesonderte Besprechung erfordert der Teil der Arbeit, der sich mit den Untersuchungsergebnissen am Tuberkulösen befaßt.

Meine Untersuchungen haben in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten anderer Autoren gezeigt, daß bei mittelschweren Tuberkulösen häufig eine Erhöhung des Serumeiweißgehaltes vorkommt. Aus den Veränderungen, die sich nach einer Tuberkulininjektion in dem Serumeiweißgehalt dieser Patienten entwickelten, zog ich — in Verbindung mit den Vorgängen in Körpergewicht und Diurese — den Schluß auf das Vorkommen einer Wasserverarmung bzw. Austrocknung des Organismus bei gewissen Tuberkulösen.

Wenn man diese Auffassung nachprüft, muß man natürlich dazu Fälle auswählen, die das Symptom aufweisen, das als Kardinalsymptom gewissermaßen als Erkennungszeichen der tuberkulösen Wasserhaushaltsstörung angesprochen worden ist, nämlich eine Erhöhung des Serumeiweißgehaltes. Ob man diese letztere als Ausdruck einer Eindickung oder als echte Hyperproteinämie anspricht, ist in diesem Zusammenhange um so gleichgültiger, als *Salomon* selbst zu dieser Frage keine Stellung nimmt. Auf jeden Fall wäre es leicht gewesen, derartige Kranke ausfindig zu machen, da sie durchaus nicht selten sind.

Unter sämtlichen bei Salomon tabellarisch angeführten Fällen von Tuberkulose befindet sich aber nicht ein einziger mit einer Erhöhung des Serumeiweißgehaltes!

Es ist danach verständlich, daß *Salomon* eine Umkehrung der Serumkurve bei der Tuberkulose nicht findet.

---

[1]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**, 504.

[2]) Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte Düsseldorf 1926; Ref. über den Wasserhaushalt.

[3]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **61**, 19.

Auch zur Frage der Bewertung der Körpergewichtskurve nimmt *Salomon* Stellung: Unter den 5 mit Tuberkulin behandelten Fällen, die alle — das für die anderen Tuberkulosefälle Gesagte gilt auch für diesen Teil der Untersuchungen — einen normalen Serumeiweißwert zeigen, *ist aber nur bei 2 Patienten eine Körpergewichtsbestimmung ausgeführt*, und zwar in einem Fall 2, im andern 1 Tag lang nach der Injektion. Abgesehen von der viel zu kurzen Dauer der Nachperiode bei beiden Fällen, *hatte der letztere gleichzeitig eine Nierentuberkulose, war also für Wasserhaushaltsuntersuchungen von vornherein ungeeignet.* Es bleibt also ein einziger verwertbarer Fall übrig, bei dem außer der Blutkonzentration eine bilanzähnliche Feststellung des Wasserhaushaltes wenigstens versucht wurde. Daß das für die Bildung eines eigenen Urteils nicht genügen kann, ist wohl einleuchtend.

Wenn *Salomon* die Bedeutung der Körpergewichtskurve als Kriterium für bilanzmäßige Verschiebungen im Wasserhaushalt angreift, so übersieht er außerdem, daß ihre praktische Bedeutung sofort erkennbar wird, *wenn sie trotz gleichbleibender Ernährung*, ihr gewöhnliches Bild ändert. Es steht experimentell fest, daß plötzliche Gewichtsverschiebungen stets nur auf Wasserretention bzw. Abgabe zurückzuführen sind. Eben das erkennt man aber an einer entsprechenden Unregelmäßigkeit der Gewichtskurve. Wenn z. B. bei gleichmäßiger Ernährung und geregeltem Stuhlgang das Morgengewicht über dem Abendgewicht des Vortages liegt, oder das Abendgewicht unter dem Morgengewicht desselben Tages, so heißt das im ersten Fall Wasseranreicherung, im zweiten Wasserausschwemmung. Die Untersuchungen von *Salomon* mit wechselnder Kostverabreichung gehen am eigentlichen Problem der praktischen Verwertbarkeit der Gewichtskurve völlig vorbei.

Bei der Bestimmung der Serumeiweißwerte nach Tuberkulin findet *Salomon* keine Veränderung, weder im Sinne einer Zunahme, noch einer Abnahme. Außer allem übrigen ist auch hier darauf hinzuweisen, daß die Nachperiode sich nur auf höchstens 2, in der Mehrzahl der Fälle nur auf einen Tag erstreckt. In dieser kurzen Zeit kann man keinen Wasserhaushalt prüfen!

Im vorstehenden habe ich zu zeigen versucht, warum der Weg, auf dem *Salomon* in die Gesetze des Wasserhaushalts einzudringen versucht hat, zu falschen Zielen führen mußte. Aber auch ohne diese Einwände würde seinen Untersuchungen deshalb nur halbe Beweiskraft zukommen, weil er sein Augenmerk nur auf die Serumkurve richtet. Sogar die Gewichtskurve ist ja von ihm fast ganz vernachlässigt.

Serumkurve ist aber nicht gleich Wasserhaushalt! Sie ist nur ein Teilsymptom und lange nicht das wichtigste und häufigste einer Veränderung im Wasserhaushalt. Die sog. normale Serumkurve ist, wie stets von allen Autoren betont wird, nicht so absolut gleichmäßig wie die Gewichts-

kurve. Um ein richtiges Bild vom Wasserhaushalt eines Patienten zu bekommen, ist die gleichzeitige Beobachtung von Blutkonzentration, Gewicht und Diurese notwendig, und zwar während einer viel längeren Zeit, als dies von *Salomon* geübt wurde. Die den intermediären Stoffaustausch beeinflussenden regulatorischen Einflüsse, die von sich aus im Sinne einer Konstanz der Blutzusammensetzung wirken, sind so stark, daß z. B. der Gewichtssturz das einzige Symptom einer Wasserausschwemmung sein kann.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß sowohl die angewandte Methodik, als auch die Anordnung der Versuche, als auch die Auswahl und Anzahl der Fälle – es gelingt bei Tuberkulosen auch bei richtiger Auswahl der Fälle und bei einwandfreier Methodik durchaus nicht immer, eine „Wasserreaktion" zu erzeugen — geeignet sind, *den Untersuchungen von Salomon jegliche Beweiskraft abzusprechen.* Sie sind geradezu ein Schulbeispiel dafür, wie man Untersuchungen des Wasserhaushalts *nicht* ausführen soll.

(Städt. Krankenhaus Berlin-Reinickendorf. — Dir.: Geh. Rat Prof. *F. Klemperer.*)

Erwiderung auf vorstehende Bemerkungen von R. Meyer-Bisch, Göttingen.

Von
Dr. Alfred Salomon.

(Eingegangen am 28. Dezember 1926.)

1. *Methodik. Meyer-Bisch* findet in der von mir angewandten Methodik 2 Fehlerquellen. Die eine der beiden, die psychische Erregung, kann bei keinem Eingriff ganz ausgeschlossen werden, also auch bei der von *Meyer-Bisch* geübten Blutentnahme aus der Fingerbeere nicht, zumal die letztere länger dauert und schmerzhafter ist als die von geübter Hand im Moment und fast schmerzlos auszuführende Venenpunktion. Im übrigen gelingt es leicht, entsprechende ärztliche Eigenschaften vorausgesetzt, durch Beeinflussung der Versuchsperson diesen Fehler auf ein Minimum zu reduzieren. Der andere Einwand *Meyer-Bischs*, die Veränderung der Blutzusammensetzung durch häufige Aderlässe, ist nicht ohne Berechtigung, jedoch hat das bei der Blutentnahme aus der Fingerbeere, und zumal bei ihrer häufigen Wiederholung unvermeidliche Quetschen und Pressen ebenfalls erhebliche Änderungen der Blutzusammensetzung zur Folge, die sich meiner Ansicht nach noch fehlerhafter auswirken. Auf diesen von mir gegen seine Methodik erhobenen Einwand ist *Meyer-Bisch* in seiner Erwiderung nicht eingegangen; ich muß ihn weiterhin aufrecht erhalten.

2. *Serumeiweißkurve.* Die Angabe *Meyer-Bischs*, daß beim Gesunden mit ziemlicher Regelmäßigkeit abends eine Erhöhung der Serumeiweißkonzentration gegenüber dem Morgenwerte festzustellen sei, habe ich nicht bestätigen können und befand mich in Übereinstimmung mit *Brieger*, der in gleichem Sinne berichtete. In einer späteren Veröffentlichung, auf die *Meyer-Bisch* sich in seiner Erwiderung bezieht, teilt *Brieger* mit, daß unter bestimmten Kautelen beim Phthisiker die Schwankungen der Blutkonzentration gewisse individuelle Regelmäßigkeiten im Sinne der von *Meyer-Bisch* zuerst beobachteten Tages-

schwankungen zeigen. Über entsprechende Tagesschwankungen *beim* *Gesunden* aber macht *Brieger* keien Angaben, so daß ich in diesem wichtigen Punkte wenigstens keine Revision der früher ablehnenden Haltung des genannten Autors erblicken kann. Die Mitteilung *Ro*-*mingers* ist mir bisher nicht zugänglich gewesen. Die Umkehrung der Serumeiweißkurve bei Tuberkulose, die *Meyer-Bisch* an einem Untersuchungsmaterial von 12 Patienten festgestellt hat, macht er in seiner Erwiderung unbedingt von der Erhöhung der Blutkonzentration abhängig; in seiner Originalarbeit findet sich allerdings unter den 12 Fällen auch 1 Fall mit ausgesprochener Eiweißverarmung. Als Normalwert der Serumeiweißmenge sieht *Meyer-Bisch* eine Konzentration von 6,23 bis 7,33% an (nach *Veil*). Nach den Angaben von *Reiss* und *Nägeli* schwankt der Normaleiweißwert im Blutserum zwischen 7—9%. Zu berücksichtigen ist ferner, daß der Refraktometerwert 3—5% höher liegt als der durch Veraschung nach *Kjeldahl* errechnete Wert. Aus den Serumeiweißwerten, die in 11 der genannten Fälle zwischen 7,55% und 8,83% schwanken, geht also nicht einwandfrei hervor, daß es sich um eine Bluteindickung gehandelt hat, zumal da auch die Hämoglobinwerte zwischen 60 und 105% schwankten. Die 31 Tuberkulosefälle, bei denen *Meyer-Bisch* den Einfluß des Tuberkulins auf den Wasserhaushalt untersuchte, sind ebensowenig wie meine Fälle von vornherein nach bestimmten Gesichtspunkten ausgewählt. Reaktionen sind in den Fällen von *Meyer-Bisch* trotz der außerordentlich hohen Dosen von $^1/_2$ mg bis 1 mg Alttuberkulin scheinbar nicht aufgetreten. Zahlen- bzw. kurvenmäßige Angaben der Serumeiweißschwankungen vor und nach der Injektion finden sich nur in 2 von 4 genauer beschriebenen Fällen (Kurve 3 und 4); sie entsprechen nicht mit Regelmäßigkeit der Normalkurv bzw. deren Umkehrung (Kurve 4). Da *Meyer-Bisch* die Umkehrun der Kurve schon am Injektionstage und den nächstfolgenden Tagen beobachtete, begnügte ich mich mit einer Nachkontrolle von 1—2 Tagen, di dem Höhepunkt bzw. Abklingen der klinischen Reaktion entsprachen Die „viel zu kurze Dauer" der Prüfungsperiode kann also nicht der Grun meiner abweichenden Ergebnisse sein.

3. *Gewichtsverhältnisse.* Bezüglich der Gewichtsverhältnisse stimme meine Untersuchungsergebnisse mit denen *Meyer-Bischs* vollkomme überein; es ist ja auch selbstverständlich, daß das Abendgewicht höhe ist als das Morgengewicht; ebenso selbstverständlich ist es aber auc daß nicht die ganze Gewichtsdifferenz auf Wasserretention im Gewel bezogen werden kann, da ein Teil der zugeführten Nahrung gar nic resorbiert wird und somit für den intermediären Wasserstoffwechs nicht in Frage kommt. Diese Tatsache sollte durch meine Gewicht feststellungen morgens vor und nach dem Essen zahlenmäßig zum Au

druck gebracht werden; hier kann es sich nicht um Wasserretention im Gewebe handeln, da innerhalb so kurzer Zeit noch keine Resorption stattgefunden hat.

Zum Schluß möchte ich darauf hinweisen, daß meine Arbeit nicht dem Studium des Wasserhaushalts bei Tuberkulose galt, sondern ausgesprochener Weise der *praktischen* Frage, ob *Meyer-Bischs* Angaben über die Serumeiweißkurve bei Tuberkulose bzw. ihre Beeinflussung durch das Tuberkulin „für die klinische Beurteilung des Einzelfalles bedeutungsvoll und praktisch verwertbar" wären. Diese Frage ist nach meinen Untersuchungsergebnissen zu verneinen, und deshalb berührt mich *Meyer-Bischs* belehrende Schlußbemerkung, „wie man Untersuchungen des Wasserhaushalts nicht ausführen soll", in keiner Weise.

Besprechungen.

Arend Buchholz, Ernst von Bergmann. 4. Auflage, 14.—18. Tausend. Mit Bergmanns Kriegsbriefen von 1866, 1870/71 und 1877. 642 Seiten mit Bildnissen. Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig 1925.

Mit wissenschaftlichem Ernst und biographischer Gründlichkeit wird ein Lebensbild des genialen Balten von dem lettischen Vaterhause bis zu dem großen, über Deutschlands Grenzen weit hinausgreifenden Wirkungsbereiche vorübergeführt. Aus dem Pfarrhaus in Rusen wandert er zur Schule nach Riga, zur Universität nach Dorpat, bereist deutsche Städte bis Wien, München und Elberfeld, nimmt schaffend und schöpferisch als Chirurg schon teil am Kriege 1866, reist wieder bis Amsterdam, nimmt in hervorragender Weise am Kriege 1870/71 teil, wirkt als Professor in Dorpat, zieht erneut in den russisch-türkischen Krieg und landet über das Ordinariat in Würzburg an seinem rechten Platze in Berlin, wo er in der aufstrebenden Entwicklung der Nachkriegsjahre einen seinem Forschungs- und Lebensdrange entsprechenden Wirkungskreis ausbauen konnte, den er durch weitere Reisen ins Ausland ständig vergrößerte. So bilden denn auch den interessantesten und aufschlußreichsten Teil des Buches die zahlreichen eigenen Berichte, Briefe, Tagebücher, durch die er seine Angehörigen und Freunde ständig in großzügiger und heiter-ernster Form über die Etappen seiner Lebensreise unterrichtete; aus ihnen entspringt persönlicher, als durch die fast allzu vollzählige Aufzählung aller der Schöpfungen, an denen er mitwirkte, der Eindruck einer ungeheuren Lebensarbeit, die dieser Mann in glücklicher und naiver Schaffenskraft bewältigte. Besonderes Interesse wird immer wieder der ärztliche Kampf um die Wahrheit am Krankenbette Kaiser Friedrichs des Dritten erwecken, an dem *Bergmann* hervorragenden Anteil hatte. Tragisch berührt dazu sein eigener Tod, den er 5 Jahre hindurch von einem selbst vermuteten Krebsleiden erwartete, ein verhängnisvoller Irrtum des großen Diagnostikers, den erst die Sektion sicher enthüllte.

Die hohe Zahl der Auflagen bezeugt das Interesse, das das wertvolle Werk und die lebendige Verehrung *v. Bergmanns* schon erweckt hat.

Viktor Schilling, Berlin.

Erinnerungen an Heinrich Curschmann. Von *Fritz* und *Hans Curschmann*, *Carl Hirsch* und *Felix Wolff*. 92 Seiten, 6 Tafeln. Verlag Julius Springer, Berlin 1926. Geb. RM. 4.50.

In sehr ansprechender Form haben Angehörige und Verehrer *Curschmanns* am 80. Geburtstage an Stelle einer ungeschriebenen Selbstbiographie ein Denkmal errichtet, kein Monumentalwerk, aber ein höchst lebendiges kleines Museum mit vielen ernsten und freundlichen Erinnerungen, wie sie der dankbare Sinn frisch bewahrt hatte. Die reiche, wie die Zeichnungen der Tafeln zeigen, auch über den Durchschnitt künstlerisch veranlagte Persönlichkeit *Curschmanns* wächst aus den 6 anspruchslosen Kapitelchen mit überraschender Deutlichkeit heraus, so daß man ungern Abschied von ihr nimmt, wenn das Büchlein mit seinem tragischen Tode an Addison schließt und bei der Sektion noch einmal der Befund von un zerstörten Nebennieren seinen hohen ärztlichen Scharfsinn bestätigt, der diese Seltsamkeit aus dem Fehlen der Kachexie vorausgeahnt hatte. Das Buch bietet ärztlich und menschlich unerwartet viel und verdient weiteste Verbreitung.

Viktor Schilling, Berlin.

J. K. Mayr: Die Erscheinungen an der Haut bei inneren Krankheiten. 117 Seiten. Mit 80 farbigen und 18 schwarzen Abbildungen. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1926.

Das schön ausgestattete Werk bringt in kurzer Form eine Übersicht der den inneren Kliniker interessierenden Hauterscheinungen, ausgehend von der modernen Erkenntnis, daß im allgemeinen die Hautkrankheiten Folge oder Parallelerscheinung innerer pathologischer Zustände sind. Auch die Arzneischädigungen oder Begleiterscheinungen sind besonders mit berücksichtigt. Wenn auch die Übersicht keine vollständige ist, wozu ein Spezialwerk herangezogen werden kann, so erinnert die große Zahl der meist sehr guten Uvachrombilder den Kliniker doch an manche in der Klinik oft vernachlässigte Nebenerscheinung der inneren Krankheiten, vor allem der Infektionen, der Leukämien usw. und deckt die Zusammenhänge der verschiedenen Dermatosen auf. Bei manchen Veränderungen wird man die Darstellung des histologischen Substrates zum vollen Verständnis vermissen, während der Text für die klinische Betrachtung trotz der Kürze vollständig und treffend erscheint. *Viktor Schilling*, Berlin.

F. Schiff: Die Technik der Blutgruppenuntersuchung für Kliniker und Gerichtsärzte. Nebst Berücksichtigung ihrer Anwenduug in der Anthropologie und der Vererbungs- und Konstitutionsforschung. 66 Seiten und 28 teilweise farbige Abbildungen. Verlag Jul. Springer, Berlin 1926. RM. 6.—.

Das Heftchen bringt in musterhaft klarer Form nach kurzer theoretischer Einführung die allgemeine und die spezielle Technik der Blutgruppenuntersuchung für klinische, gerichtliche, anthropologische und vererbungswissenschaftliche Zwecke. Bei der steigenden Beachtung, die die einfache, aber weitführende Blutgruppenbestimmung mit Recht erfährt, erscheint diese für die praktische Arbeit sehr brauchbare Anweisung im rechten Augenblick. *Viktor Schilling*, Berlin.

Der Dr. Sofie A. Nordhoff-Jung-Krebs-Preis

für die beste Arbeit der letzten Jahre auf dem Gebiete der Krebsforschung wurde durch einstimmigen Beschluß der mit der Verteilung des Preises betrauten Kommission dem Direktor des Kaiser Wilhelm-Instituts für Biologie, Professor Dr. *Otto Warburg*, Berlin-Dahlem, zuerkannt.

Professor *Otto Warburg* hat durch Ausarbeitung sinnreicher Untersuchungsverfahren der Forschung zuverlässige Wege zur Prüfung des Stoffwechsels überlebender Gewebe unter den verschiedensten Versuchsbedingungen gewiesen. In zielbewußtem Vorwärtsschreiten hat er durch vergleichende Untersuchungen über die Abbau- und Oxydationsvorgänge von normalen Geweben und von Geschwülsten eine Fülle wertvoller Ergebnisse zutage gefördert und damit das Krebsproblem vielversprechend von der chemischen Seite in Angriff genommen. Die Kommission setzte sich aus den Professoren der Universität München: *Borst*, *Döderlein*, *v. Romberg*, *Sauerbruch*, zusammen.

München, Dezember 1926. gez. *Romberg*.

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik in Wien. — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *N. Ortner.*)

Über atypische hämolytische Anämien.

Von
Dr. Karl Paschkis.

(Eingegangen am 27. Oktober 1926.)

Während der hämolytische familiäre Ikterus heute ein ziemlich wohl-
mrissenes Krankheitsbild darstellt, ist die Beurteilung einer ganzen
eihe von hämolytischen Anämien ein außerordentlich schwieriges Pro-
lem. Die Schwierigkeiten sind noch nicht einmal annähernd gekenn-
eichnet, wenn wir an die kontroversen Auffassungen des erworbenen
aemolytischen Ikterus (sogen. Typus *Hayem*) erinnern; denn es gibt
ahlreiche Anämien, die wir wohl als „hämolytische" im weiteren Sinne
uffassen müssen und die nicht in den Rahmen des Icterus haemolyticus
ineinpassen. Das Problem der perniziösen Anämie, die ja natürlich
uch hierher zu rechnen ist, soll hier gar nicht angeschnitten werden.
Ich folge hier der Einteilung der Anämien nach dem pathogenetischen
rinzip, wie es von *Pappenheim* aufgestellt und in letzter Zeit an unserer
linik von *Holler* weiter durchgeführt ist. Danach haben wir zu trennen
wischen Markanämien und Verbrauchsanämien. Die ersteren entstehen
urch insuffiziente Blutbildung des Markes ohne erhöhte, ja sogar bei
erabgesetzter Zerstörung der Blutkörperchen, wobei die Noxe, die das
ark trifft, verschiedenster Natur sein kann, sei es mechanische Zer-
örung resp. Verdrängung (Knochenmarkstumoren, Leukämien usw.),
ien es hormonale Einflüsse (Chlorose) oder Splenotoxine im Sinne
anks. Bei der 2. Gruppe, den Verbrauchsanämien, steht klinisch
eist erhöhter Blutzerfall im Vordergrund, ohne daß sich im Einzelfall
mer ausschließen läßt, daß die Noxe nicht zugleich auch das erythro-
etische Mark trifft. *Pappenheim* spricht deshalb von hämotoxisch-
yelotoxischen Anämien und betont damit, daß es praktisch schwierig,
unmöglich ist, das pathogenetische Einteilungsprinzip konsequent
zuwenden. Die erhöhte Zerstörung von Erythrocyten in der Peripherie
irt natürlich erst dann zur Anämie, wenn das Knochenmark dem ge-
igerten Regenerationsanspruch nicht mehr genügen kann; ähnlich
irt die verringerte Blutbildung im Knochenmark, die die Ursache

der Markanämie darstellt, erst dann zur sichtbaren Anämie, wenn d
im Körper stattfindende Herabsetzung der Blutzerstörung die Hyp
funktion des Markes nicht mehr zu kompensieren in der Lage ist (v
hierzu die Stoffwechseluntersuchungen von *Eppinger*). So haben w
immer wieder zu betonen, daß der jeweilige Blutstatus das Ergebnis d
Wechselwirkung und Regulation zwischen Blutbildungsapparat (Kn
chenmark) und Blutzerstörungsapparat (Retikuloendothel) darstell
es liegt nahe, eine (hormonale ?) Steuerung in diesem System anzunehm
(*Hirschfeld*, *Asher* u. a.), die, solange sie suffizient bleibt, eine Anäm
hintanhält.

Wenn wir hier die Verbrauchsanämie als hämolytische bezeichn
(von der Blutungsanämie sehen wir dabei natürlich ab), so soll dam
nichts präjudiziert sein über Mechanismus und Weg der Blutzerstörun
der vielfach noch unbekannt, vielleicht auch nicht immer gleich i

Eine weitere Frage ist es, wann und unter welchen Umständen d
vermehrte Blutmauserung zum Ikterus führt. Zunächst wird Ausma
und Tempo der Blutzerstörung hier eine wichtige Rolle spielen; daneb
ist aber zu erwägen, ob die Verarbeitung der Blutfarbstoffe und sein
Derivate bis zum Bilirubin und dessen Ausscheidung tatsächlich ei
Konstante darstellt, ob nicht vielmehr auch hier individuelle und ko
stitutionelle Unterschiede vorhanden sind, dergestallt, daß die restlo
Verarbeitung des Blutabbaumaterials bei gleichem Angebot (also gleich
Blutzerstörung) einmal ohne klinisch sichtbare Zeichen (Ikterus, Ur
bilinurie) einhergeht, während ein anderes Mal der Gallenfarbstoffb
dungs- und namentlich Ausscheidungsapparat der gestellten Aufga
nicht mehr restlos genügen kann. Es brauchte sich dann nicht jed
vermehrte Blutuntergang in vermehrter Bilirubinämie oder Urobili
ämie resp. Urobilinurie zu äußern[1]). In ein Schema gebracht, sehen d
hier erörterten Beziehungen folgendermaßen aus:

L ← M

Kn.M.

Wir haben dann die zur Erhaltung der normalen Erythrocytenza
nötige Beziehung zwischen Knochenmark und Milz, zwischen Bildu

[1]) Ferner ist zu berücksichtigen, daß viele Gifte, die hämotoxisch wirk
zugleich das Leberparenchym schädigen.

und Verbrauch, deren Störung zur Anämie resp. zur Polyglobulie führt. 2., und bis zu einem gewissen Grad davon abhängig, die Beziehungen zwischen Milz und Leber, derart, daß die Menge der produzierten Galle und ihre richtige Ausscheidung in die Gallenwege einerseits von der Produktion, vom Rohmaterial (Erythrocytenzerstörung in der Milz), andererseits von der Bilirubinproduktion (Retikuloendothel ?, Leberzelle ?) und vom Ausscheidungsmechanismus (Leberzelle) abhängt.

In früheren Arbeiten habe ich diese Dinge bereits kurz erörtert. Dort handelte es sich zunächst um die Frage, ob „hämolytisch-ikterische Prozesse" im weiteren Sinne des Wortes, d. h. also nicht beschränkt auf das Krankheitsbild von *Minkowski Chauffard* in Beziehung gebracht werden dürfen zu einer konstitutionellen Leberschwäche, dem Terrain hepatique der Franzosen (*Gilbert* u. a.). Ich kam damals zum Ergebnis, daß wir heute nicht in der Lage sind, die Veranlagung zur erhöhten Blutdissolution (Terrain haematique — *J. Bauer*; hämolytische Konstitution — *Gänsslen*) und die zur gestörten Gallenfarbstoffausscheidung im Einzelfalle streng zu trennen.

Die im folgenden mitgeteilten Fälle sollen ein Beitrag zur Klinik hämolytischer Prozesse sein. Es will scheinen, daß in der letzten Zeit die rein klinische Bearbeitung dieser Fragen etwas vernachlässigt wurde neben experimentell-pathologischen Studien über die Topik der Gallenfarbstoffbildung und die Rolle des Reticuloendothels dabei. Diesbezüglich sind wir ja trotz der Arbeiten von *Mann* und *Magath* einerseits, von *Rosenthal* und seinen Mitarbeitern andererseits am leberexstirpierten Hund noch nicht weitergekommen, so daß ich auf diesbezügliche Bemerkungen in den früheren oben zitierten Arbeiten verweisen kann.

Von klinischen Arbeiten der letzten Zeit sind neben der von *Curschmann*, die Beziehungen zum Nervensystem betreffend, neben der *Eppinger*schen Monographie und *Hollers* System der Anämien noch die breit angelegten Studien der Tübinger-Schule (*Gänsslen*) zu nennen. Ich komme auf diese Arbeiten später noch zurück.

Fall 1. A. Bl., 29jähriger Hilfsarbeiter. Familienanamnese belanglos. Als Kind Scharlach und Windpocken. Seit 4 Jahren leidet er an abdominellen Beschwerden, anfangs waren es starke Schmerzen, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme auftraten und in der Nabelgegend beginnend, über dem ganzen Bauch, namentlich in die unteren Partien ausstrahlten. Diese Schmerzen schwanden nach kurzer Zeit unter blander Diät. Ungefähr 1 Jahr später, angeblich nach einer Verkühlung traten unter Durchfällen neuerlich Schmerzen auf, die nun in der Magengrube lokalisiert wurden und in die Schultern, namentlich nach rechts ausstrahlten. Auch diese Beschwerden waren nicht von langer Dauer, schwanden bald. Der Stuhl wurde regelmäßig. Patient war dann wieder 1 Jahr lang wohl, bis sich im April 1924 die Schmerzanfälle wiederholten; nunmehr von ausgesprochen krampfartigem Charakter, traten sie sofort nach Nahrungsaufnahme auf und waren ca. 1 Stunde nach der Mahlzeit von Erbrechen gefolgt. Damals wurde anderwärts die Diagnose auf Ulcus ventriculi gestellt und dem Patienten zur Operation geraten. Er lag dann wiederholt im Jubiläumsspital, wo sich unter Diätbehandlung seine Schmerzen stets wesentlich besserten. Mitte August 1925 trat während eines Schmerzanfalles von beschriebenem Charakter plötzlich Bluterbrechen auf; dieses wiederholte sich am selben Tage noch einmal. Der Stuhl soll damals pechschwarz gewesen sein. Er suchte nun die Klinik *Hochenegg* auf, von wo er am 13. X. mit der Diagnose einer schweren posthämorrhagischen Anämie

nach Ulcusblutung zu uns transferiert wurde, nachdem er eine Bluttransfusio
erhalten hatte. Der Patient war in sehr schlechtem Ernährungszustand, d
Blässe der Haut und der Schleimhäute beträchtlich, die Pupillenreaktion war au
fallend träge, die rechte Pupille etwas entrundet. Die Skleren zeigen deutlic
subikterisches Kolorit. Herz von normaler Größe und Konfiguration, systolisch
Geräusch über allen Ostien, die zweiten Töne an der Basis ohne abnorme Akze
tuation. Lunge: Schallverkürzung über der linken Spitze mit verschärftem I
spirium daselbst, Krämersche Dämpfung rechts, d'Espine bis zum 4. Brustdor
Das Abdomen ist weich, Druckschmerzhaftigkeit besteht im Epigastrium mitwe
zwischen Nabel und Processus xiphoideus. Die Leber ist nicht vergrößert, Mi
perkutorisch vergrößert, 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, der
Tibien und Sternum sind sehr klopfschmerzhaft.

Die morphologische Blutuntersuchung ergibt: Erythrocyten 1 735 000, Sah
korr. 29, Färbeindex 0,85. Mittlerer Erythrocytendurchmesser 6,48 μ. Osm
tische Resistenz (Vollblut) 0,60—0,42% NaCl. Vital färbbare Erythrocyten 22$^0/_0$
Leukocyten 1900, davon segmentkernige Neutrophile 39% (1138), stabkernig
Neutrophile 0, Lymphocyten 47% (1373), Monocyten 11% (322), Eosinophi
2% (58), Basophile 1% (29). Das rote Blutbild zeigt beträchtliche Poikilocyto
und Anisocytose mit ausgesprochener Mikrocytose. Im Stuhl kein Blut nach
weisbar (Benzidin- und Guajak-Reaktion negativ). Im Harn ist Urobilinoge
leicht vermehrt (bis zu 8facher Verdünnung). WaR. und M.R. negativ.

Serum-Bilirubin nach *v. d. Bergh*: Direkte Reaktion negativ, indirekte Reak
tion positiv, leicht vermehrt (0,74 B.E.). Dextroseversuch negativ.

Die röntgenologische Untersuchung des Magens ergibt einen kleinen Res
nach 6 Stunden, das übrige Barium im unteren Ileum. Der Rest ist ziemlich hoc
und rechts von der Mittellinie gelegen. Der aufgefüllte Magen auffallend schrä
gelegen, der tiefste Punkt der großen Kurvatur ist im Stehen in Nabelhöhe, de
Pylorus liegt 3 Querfinger oberhalb des Nabels und ebensoweit rechts von de
Mittellinie, der Tonus des Magens ist herabgesetzt. Peristaltik und Antrumbildun
o. B. Eine Nische oder ein Defekt ist im Bereiche des Magenschattens nicht z
sehen. Der Übertritt des Inhaltes durch den Pylorus ist wesentlich rascher, un
es ist trotz Zuwartens und Rechtslagerung des Patienten eine einwandfreie Bulbus
füllung nicht zu erzielen. Die Beweglichkeit des Pylorus ist stark eingeschränkt
eine stärkere Druckempfindlichkeit nicht nachweisbar.

Auf Grund dieser Befunde, namentlich auf Grund der Mikrocytose, Resistenz
verringerung und Milzvergrößerung, wurde die Diagnose auf hämolytische
Ikterus gestellt. Die weitere Beobachtung des Patienten, der leicht subfebril
Temperatursteigerungen aufwies, ergab, daß unter Eisenbehandlung (Elektroferr
Heyden) keine wesentliche Änderung des Bildes eintrat. Es stieg wohl die Zah
der roten Blutkörperchen im Laufe der Behandlung an, erreichte am 7. XI. eine
Wert von 2 450 000, Sahli 25; am 18. XI. 3 140 000, Sahli 25. Im übrigen ändert
sich qualitativ im Blutbilde nichts. Die Aniso-Mikrocytose, Poikilocytose un
Anisochromasie blieben konstant, die Resistenzverringerung ebenfalls, das sub
jektive Befinden war sehr schlecht. Daher entschlossen wir uns, den Patiente
die Splenektomie zu empfehlen, die am 2. XI. 1925 auf der Klinik Hochenegg vo
Assistent Dr. *Steindl* vorgenommen wurde. Eine während der Operation durch
geführte Inspektion und Palpation des Magens und Duodenums ergab bemerkens
werterweise keinen Anhaltspunkt für ein Ulcus. Die Leber erwies sich bei diese
Untersuchung als anscheinend normal.

Die Milzentfernung übte einen starken Reiz auf das Knochenmark aus: Inne
halb zweier Wochen stieg die Zahl der Erythrocyten auf 4 090 000, die vital färb
baren bis auf 46$^0/_{00}$, auch spärlich Normoblasten konnten nun beobachtet werde

Das weiße Blutbild zeigte zunächst eine Polynucleose, dann Mononucleose, wobei der gelegentliche Befund von pigmenthaltigen phagocytierenden Monocyten zu bemerken ist.

Über die Bedeutung dieses letzterwähnten Befundes namentlich für die trialistische Blutlehre, soll hier nicht näher eingegangen werden (siehe dazu *Schilling, Holler, Schittenhelm, Paschkis* u. a.).

Langsam stieg dann im Laufe der nächsten Wochen auch der prozentische Hämoglobingehalt und damit erreichte auch der Färbeindex höhere Werte. Zugleich ging die Aniso-Mikrocytose zurück, ohne vollständig zu schwinden. Poikilocytose und Anisochromämie waren zuletzt nur mehr andeutungsweise zu sehen. [m Januar 1926 trat unter hohem Fieber bis 39° eine Thrombophlebitis an beiden ınteren Extremitäten auf, die sich unter Bettruhe, Hochlagerung und Burowımschlägen langsam zurückbildete. Da Patient öfters noch über Schmerzen im)berbauch klagte, so wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Magenausheberungen orgenommen, die eine Hyperacidität mäßigen Grades ergaben. Es wurde mit Rücksicht auf den Schmerztypus (fächerförmige Ausstrahlung), sowie auf das Blähungsgefühl, über das Patient gelegentlich klagte, an eine Pankreasaffektion gedacht. Der mittlere Erythrocytendurchmesser war nun mit 8,03 μ erhöht, was ım so bemerkenswerter erscheint, als ja noch immer deutliche Mikrocyten nachveisbar waren. Die Dextrosebelastung ergab ein positives Resultat (von 100 g)extrose 0,1 ausgeschieden). Dagegen zeigten sich die Fermente im Duodenalsaft ıicht verringert, der Löwische Versuch war negativ, auch war die Nahrungsusnützung eine gute. Zu unserer Überraschung ergab nun auch die Leberfunkionsprüfung mit Galaktose ein positives Resultat (von 40 g Galaktose wurden ,8 g ausgeschieden), ebenso war die Farbstoffprobe mit Phenoltetrachlorphthalein ositiv (im Serum nach 2 Stunden noch nachweisbar), ohne daß sich im Laufe er Beobachtung die Leberstörung erklären oder näher präzisieren ließ. Schließlich rurde der Patient im April in gutem Zustand entlassen.

Überblicken wir diesen Fall, so ist zunächst das Zusammentreffen on Ulcusblutungen und hämolytischem Ikterus zu besprechen. Immer rieder mußten wir uns am Krankenbett die Frage vorlegen: hat der 'atient ein Ulcus oder nicht? Einerseits sprachen die anamnestischen ıngaben über Hungerschmerz für ein Duodenalgeschwür; die profuse Iämatemesis fand so eine plausible Erklärung; der Röntgenbefund eigte zwar keine Nische, doch wiesen Sechsstundenrest zusammen mit inem beschleunigten Übertritt des Bariums in das Duodenum darauf in, daß eine Störung im Bereich des Magens und Zwölffingerdarms orhanden war. Am auffallendsten mußte es unter diesen Umständen ein, daß der Chirurg bei der bioptischen genauen Untersuchung kein lcus finden konnte. Wir wissen aber, daß solches vorkommt, namentch bei Ulceris, die an der Hinterwand des Duodenums sitzen und die, enn sie klein sind und perigastritische bzw. periduodenitische Adhäsioen fehlen, der Beobachtung entgehen können. So sahen wir uns nicht eranlaßt, das Bestehen eines Ulcus abzulehnen.

Jedenfalls hat die schwere Ulcusblutung das hämolytisch-anämische ild zunächst wesentlich verschleiert, denn die erste Annahme, die auf rund der Anamnese gemacht werden mußte, war die einer Blutungsıämie. Die schwere Anisocytose und Anisochromämie mußten nicht

gegen diese Annahme sprechen; ist dies auch, wenigstens in solche
Ausmaße, kein regelmäßiger Befund bei der Blutungsanämie, so komme
doch Bilder dieser Art zur Beobachtung. Auch ausgesprochene Mikr
cytose kommt bei Blutungsanämien vor; da die Mikrocytose „als Zeiche
überstürzter Blutregeneration" (*Naegeli*) oder als Zeichen „für eine
bestimmten Blutzellregenerationstypus" (*Holler*) aufzufassen sind, s
ist dies begreiflich; die Frage, ob dieser Regenerationstypus splenoge
(*Holler*) oder primär myelogen (*Naegeli*) bedingt ist, kann hier zunäch
vernachlässigt werden. Der Mikrocytose gleichartig zu werten ist d
Resistenzverringerung als andersartiger Ausdruck der gleichen funkti
nellen Minderwertigkeit der Erythrocyten (*Holler*). Und damit stimm
es überein, daß allgemein auch bei Blutungsanämien leicht verringert
Resistenz angegeben wird. Was schließlich Milztumor und Hyperbil
rubinämie anlangt, so ist es völlig begreiflich, daß bei Blutungen, b
denen der Blutfarbstoff im Stoffwechsel bleibt, diese Symptome au
treten können (die Hyperbilirubinämie war übrigens in diesem Fal
gering, nahe der oberen Grenze der Norm).

Wenn die Frage aufgerollt wird, was uns also veranlaßte, hier ein
hämolytische Anämie zu diagnostizieren, so ist in erster Linie auf quan
titative Verhältnisse hinzuweisen: das Ausmaß der Anämie, der Zellve
änderungen der Erythrocyten, namentlich aber der Resistenzverringe
rung überschreitet wohl den Grad dessen, was wir bei Blutungsanämie
zu sehen gewohnt sind. Dazu kommt noch, daß die angewandte Therapi
(Arsen, Eisen), ja sogar die Bluttransfusion, keinen wesentlichen Erfol
zeitigte und namentlich von letzterer wissen wir, daß sie ein so hervo
ragendes Mittel zur Anregung der Knochenmarkstätigkeit ist, daß wi
uns kaum vorstellen können, daß eine einfache hyporegeneratorisch
Blutungsanämie darauf nicht ansprechen sollte.

Der Erfolg der Splenektomie hat uns schließlich Recht gegeben
denn, wenn nach Versagen aller, auch der intensivsten Knochenmark
reizmittel die Splenektomie durchschlagenden Erfolg hat, so dürfen wi
dies zur Unterstützung der Diagnose ex juvantibus wohl verwerten, s
mißlich eine solche Art der Diagnose auch sonst — und besonders bei d
Splenektomie — sein mag.

Nicht unangebracht scheint uns hier eine kurze Erörterung der Frag
wieso bei einer zweifellos lebhaften Blutzerstörung Ikterus, Gallenfar
stoffgehalt des Blutes und Urobilinurie nicht stärkere Grade annehme
Hier ist auf die betreffenden einleitenden Ausführungen zu verweise
es besteht offenkundig kein strenger Parallelismus zwischen der Hö
der Blutzerstörung und dem Grade der manifesten ikterischen E
scheinungen. Im Sinne der gemachten Ausführungen hätten wir hi
eine verhältnismäßig weitgehende Fähigkeit des Gallenfarbstoff bildend
und ausscheidenden Apparates (der, um an dieser Stelle weiteren E

örterungen auszuweichen, zunächst einheitlich betrachtet wird) vor uns, auch einem Mehrangebot an Rohmaterial (Blutfarbstoff) gerecht zu werden und es restlos zu verarbeiten und auszuscheiden. Auch könnte das Angebot an Blutfarbstoff dadurch geringer sein, daß das schon von vornherein an der Grenze der Leistungsfähigkeit stehende Knochenmark eines hämolytischen Ikterus nunmehr durch die profuse Duodenalblutung in seiner regeneratorischen Leistungsfähigkeit erschöpft wäre. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Erklärungen wage ich nicht zu treffen.

Es bliebe noch zu erwägen, ob das Zusammentreffen der Blutung und des hämolytischen Ikterus ein rein zufälliges war oder ob hier engere Zusammenhänge bestehen. Wie schwierig solche Fragen auch zu entscheiden sind, so scheint mir ein Zusammenhang durchaus nicht von der Hand zu weisen zu sein; wir wissen ja, daß ein hämolytischer Ikterus manifest werden kann, durch eine ganze Anzahl von „unspezifischen" Noxen. In letzter Zeit hat *Gänsslen* interessantes Material dazu geliefert. Infektionskrankheiten, Salvarsandarreichung, ungünstige Lebensbedingungen, spielen in solchen Fällen die Rolle eines auslösenden Momentes. So wäre es recht gut möglich, daß hier die schwere Blutung diese Rolle gespielt hat. Wir hätten uns dann vorzustellen, daß eine Korrelationsstörung im Blutbildungs- und Abbaumechanismus, also in den Wechselbeziehungen zwischen Knochenmark und Milz (Reticuloendothel) stattgefunden hat. Dies um so eher, als ja die Blutungsanämie allein schon zur Ausschwemmung minderwertiger Erythrocyten führen kann (Mikrocytose, Resistenzverringerung). Der vorher kompensierte Fall (hämolytische Konstitution *Gänsslen*) wäre auf diese Art dekompensiert und damit manifest geworden. Es läßt sich nicht verhehlen, daß diese Erklärung auf einer unbewiesenen Annahme beruht, nämlich, daß der Patient von vornherein Träger einer hämolytischen Konstitution war. Da wir nicht in der Lage waren, in diesem Falle eine Familienuntersuchung durchzuführen, so sind wir hier auf Analogieschlüsse angewiesen; die Schwierigkeiten, die solche Fälle bieten können, betont übrigens auch *Gänsslen*. Was die sonstigen Anomalien anlangt, die mit hämolytischer Konstitution gekuppelt vorkommen, so ist hervorzuheben, daß unser Patient ein ausgesprochen psychopathisches Individuum war, und Neigung zu Morphinismus zeigte. Es bestanden außerdem zum Teil jene Veränderungen, auf die *Gänsslen* hinweist: Enge, an Mongoloide erinnernde Lidspalten, breiter negroider Nasenrücken, dabei spärliche Körperbehaarung, kurz, es handelte sich um ein vielfach somatisch wie psychisch stigmatisiertes Individuum. Dies vermag meine oben gemachte Annahme vielleicht zu stützen.

Wie wir noch später ausführen werden, gibt es Fälle, in denen morphologische Blutveränderungen wie bei einem hämolytischen Ikterus bestehen (Resistenz-

schwäche, Mikrocytose), als Ausdruck einer bis an die Grenze der Leistungsfähi keit gehenden Beanspruchung des Knochenmarkes — zufällig kombiniert mit eine Ikterus aus irgendeiner anderen Ursache. Dieses Bild, für das ich, wie noch näh ausgeführt wird, den Ausdruck „pseudohämolytischer Ikterus" vorschlage, kän hier in Betracht. Man hätte mit Rücksicht auf die klinisch nachgewiesene Lebe funktionsstörung an eine beginnende Cirrhose, eine chronische Hepatitis od ähnliches zu denken. Ohne autoptische Kontrolle ist natürlich eine Entscheidun nicht zu treffen, doch scheint der ganze Verlauf sowie der Erfolg der Splenektom nicht in diesem Sinne zu sprechen.

Ich erwähne hier kurz einen Fall, den ich zuerst im Kaiser Fran Joseph-Spital sah.

Fall 2. Es handelte sich um einen 2 Monate alten, schwer ikterischen Säuglin der in äußerst elendem Zustande auf die Kinderabteilung des Kaiser-Franz-Josep Spitales eingeliefert wurde. Nach der Geburt hatte ein Icterus neonatorum b standen, der nach einigen Tagen abklang. Seit 3 Wochen neuerlich Ikterus. D Stühle grauweiß. Leber $1^1/_2$, Milz 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. I Harn kein Gallenfarbstoff, im Blut leichte Erythrocytose (6 500 000), was abe da das Kind wochenlang heftig und wiederholt erbrochen hat, nicht viel besa (Bluteindickung). Leukocyten 20 800, davon 21% Segmentkernige, 5% Sta kernige, 4% Jugendformen, 6% Myelocyten, 58% Lymphocyten, 3% Monocyte 3% Eosinophile. WaR. und M.R. negativ. Im Stuhl Urobilin nachweisbar. G legentlich einer Besprechung familiärer Ikterusfälle hatte Dr. *Gersuny*, dama Assistent und Leiter der Kinderabteilung, die Liebenswürdigkeit, mir den Fa zu zeigen. Es bestand, als ich das Kind sah, noch Skleral- und geringer Hautikteru Im Blut deutliche Mikrocytose. Die osmotische Resistenzprüfung (Vollblut) erga Beginn der Hämolyse bei 0,54% NaCl, komplette Hämolyse bei 0,40%. Daraufhi untersuchte ich auch die Mutter, eine 43jährige Frau, die angab, seit lange wegen eines Gallensteinleidens in Behandlung zu stehen. Die Milz ist am Ripper bogen tastbar, derb. Die Leber überragt den Rippenbogen um einen halben Que finger. Lymphdrüsen sind nicht tastbar. Leicht subikterisches Kolorit der Sklere das der Patientin selbst niemals aufgefallen war. Im Blutstrich deutliche Mikro cytose. Erythrocyten 4 580 000. WaR. und M.R. negativ. Serumbilirubin nac *van der Bergh* direkt negativ, indirekt leicht vermehrt. Osmotische Resisten 0,52—0,46. Bemerkenswert ist noch die Angabe der Frau, daß zwischen ihr un ihrem Manne Konsanguinität besteht (Geschwisterkinder). Die Familie stamm aus Tirol. Den Mann, einen chronischen Säufer, von dem die Frau geschieden is konnte ich nicht untersuchen.

Bemerkenswert an diesem Falle ist der schwere Ikterus bei dem Kin aus einer konsanguinen Ehe, wo die Mutter als kompensierte Form er scheint und nur bei genauer Untersuchung als Trägerin hämolytische Symptome sich erweist (Mikrocytose, leichte Milzvergrößerung, gering Resistenzherabsetzung). Der Erbgang der hämolytischen Konstitutio ist offenbar ein dominanter (*Gänsslen*). Wieweit bei dem Säugling ein Ernährungsstörung als auslösendes Moment für die Dekompensatio in Betracht kommt, wie weit eine doppelte Belastung (Konsanguinität eine Rolle spielt, wage ich nicht zu entscheiden, um so weniger, als ic den Kindesvater nicht untersuchen konnte. Degenerative Stigmat konnte ich weder an der Frau noch an den mir vorgelegten zahlreiche

Photograhien (ca. 30) anderer Familienmitglieder (über 4 Generationen sich erstreckend), feststellen. Kein neues, aber ein vielleicht nicht immer und nicht allgemein genügend gewürdigtes Vorkommnis sind die „Gallensteinkoliken", wie sie die Patientin zeigt: Es ist bekanntlich im Einzelfall kaum zu entscheiden, wie weit bei den Kolikschmerzen der Leber- und Gallenblasengegend bei Hämolytikern bloß Pseudogallensteinkoliken durch pleiochrome dicke Galle oder tatsächliche Steinbildung infolge der Pleiochromie und Hypercholesterinämie vorliegt. Immer erneut muß aber jedenfalls darauf hingewiesen werden, daß Gallenkoliken beim Hämolytiker vorkommen und daß, wenn eine eingehend hämatologische Untersuchung das Bestehen eines hämolytischen Ikterus ergibt, die Gallensteinoperation, auch wenn Steine gefunden werden, oft keine Heilung bringt.

Der nächste Fall ist bereits ausführlich in einer Arbeit von *Holler* und *Paschkis* veröffentlicht, es genügt deshalb, wenn ich über denselben ganz kurz berichte.

Fall 3. Es handelt sich um einen 32jährigen Mann, der angab, daß er vor einem halben Jahr mit Schüttelfrost und Fieber erkrankt war. Es wurde damals eine Grippe konstatiert; 3 Monate später neuerliche fieberhafte Erkrankung unter gleichen Erscheinungen. Seit damals ziehende Schmerzen in der Milz- und Lebergegend, zunehmende Blässe, allmählich zunehmende Gelbfärbung. Sein Vater soll an einem Leberleiden gestorben sein. Eine Schwester hat häufig leichte Gelbsucht. Eine Familienuntersuchung konnte nicht vorgenommen werden. Die Untersuchung ergibt eine Vergrößerung der Leber (bis 3 Querfinger unter dem Rippenbogen) und der Milz (bis 2 Querfinger unter dem Rippenbogen), keine Vergrößerung der peripheren Lymphdrüsen. Blutbefund: Erythrocyten 1 468 000, Sahli korr. 25%, Färbeindex 0,86, Anisocytose, Poikilocytose, Normoblasten. Osmotische Resistenz 0,52—0,28% NaCl. Thrombocyten 104 000. Mittlerer Erythrocytendurchmesser 6,98 μ, vitalfärbbare 80‰. Leukocyten 7400, davon Neutrophile 78,7%, Lymphocyten 11,4%, Eosinophile 1,5%, Basophile 0,6%, Monocyten 7,8%. Der Patient wurde splenektomiert, worauf der Ikterus schwand und die Anämie sich besserte. Die histologische Untersuchung der Milz ergab Lymphogranulom. Der Patient überlebte die Operation fast 1 Jahr, erschien aber nicht mehr zur Nachuntersuchung. Er starb in seinem Heimatsdorf. Eine Obduktion wurde nicht gemacht.

An diesem Falle ist bemerkenswert, daß eine Lymphogranulomatose einen Icterus haemolyticus auslöste. Ohne Kenntnis der Familienanamnese würden wir ihn wahrscheinlich als akquirierten, evtl. symptomatischen hämolytischen Ikterus ansehen. So aber müssen wir annehmen, daß der Lymphogranulomatose der Milz die Role des auslösenden Momentes bei einem Träger einer hämolytischen Konstitution zukommt. Die vorher kompensierte Anomalie ist aus dem Stadium der Latenz herausgetreten, die Erkrankung manifest geworden. Es ist fraglich, wie weit heute der symptomatische hämolytische Ikterus überhaupt aufrecht zu erhalten ist; sicherlich gibt es eine große Zahl an sich unspezifischer Noxen, die zum Bilde des Icterus haemolyticus acquisitus führen können,

uns zwar teils während sie noch unmittelbar einwirken, teils indem sie nach einer Ausheilung mit „Defekt“ (wenigstens im funktionellen Sinne) solche Veränderungen hinterlassen, die zum Bilde des hämolytischen Ikterus führen. Es ist durchaus möglich, daß dieser Effekt einer unspezifischen Noxe nur bei einem konstitutionell entsprechend disponierten Individuum, also bei einem Träger einer hämolytischen Konstitution eintritt. Ob dies für alle Fälle gilt, läßt sich heute noch nicht feststellen.

Die folgenden 2 Fälle betreffen Leukämien, bei denen im Verlauf der Krankheit Zeichen einer hämolytischen Anämie auftraten. Bekanntlich gehen Leukämien fast immer mit Störungen im erythropoetischen Apparat einher, die sich meistens in einer mehr oder minder hochgradigen Anämie ausdrücken. Über den Charakter dieser Anämien liegen meines Wissens mit modernen Methoden keine Untersuchungen vor. Ihre Genese ist wohl meist nicht schwer zu deuten, da sowohl bei der myeloischen Leukämie wie bei der Lymphämie das Knochenmark oft weitgehend von myeloischem resp. lymphatischem Gewebe verdrängt wird, so daß durch diese direkte Störung der Erythropoese — analog zur Zerstörung des Knochenmarkes durch Tumormassen — eine primäre Markanämie entsteht. *Leube* hat seinerzeit bekanntlich das Krankheitsbild der Leukanämie aufgestellt, das damals zu lebhaften Kontroversen führte. Die Fälle von *Leube*, *Mosse*, *Hirschfeld*, *Kerschensteiner*, *Luce*, *Meyer-Heinicke* u. a. gehören hierher. Die neueren Autoren neigen dazu, den Begriff der Leukanämie als Krankheitseinheit zu leugnen. Während ein Teil der Fälle sich zwanglos erkläre als perniziöse Anämie mit ungewöhnlich starker myeloischer Reaktion (eine solche kommt bekanntlich in mäßiger Grenze bei fast jeder Perniciosa vor), sind jene Fälle, wo es sich um eine Leukämie (sowohl myeloische wie lymphatische) mit perniziös-anämischen Blutbild handelt, schwieriger zu deuten. *Hirschfeld* hat im Anschluß an einen Fall von „Leukanämie“ die Meinung ausgesprochen, daß es sich hier um eine hämolytische Anämie handelt. Dies wurde in erster Linie aus der bei der Sektion nachgewiesenen Siderose der Leber erschlossen, ferner aus dem „perniziös-anämischen Blutbild“ (Anisocytose, Megalocytose, kernhaltige Rote). *Hirschfeld* meint jedoch, daß es sich hier nicht um ein eigenes Krankheitsbild handle, sondern um eine besondere Steigerung der bei allen Leukämien vorkommenden Anämie, also ist seiner Meinung nach diese stets eine hämolytische. Wir können aber klinisch-hämatologisch nur in wenigen Fällen Zeichen einer hämolytischen Anämie nachweisen. Es ist also wahrscheinlich, daß eine Markanämie das häufigere Vorkommnis sei, wie weiterhin ausgeführt werden wird. *Pappenheim* hat im Anschluß an die Veröffentlichung *Hirschfelds* die Ansicht geäußert, daß die „hämolysierenden und anämisierenden Gifte“ in den leukämischen Wucherungen entstünden. Die Entstehung derartiger Gifte gehöre bei lymphatischer Leukämie zur Regel, sei aber selten be

myeloischer. Während der Niederschrift dieser Arbeit ist ein einschlägiger Fall in einer Veröffentlichung von *Brucke* bekanntgegeben worden, wo auch die Literatur zusammengestellt ist. Ich glaube, daß die beiden folgenden Fälle einen interessanten Beitrag zur Frage der Anämie bei Leukämie bringen, trotzdem — dies sei schon hier betont — dieselben kein perniziös-anämisches Blutbild zeigten, so daß sie nicht ohne weiteres gleichzusetzen sind jenen Fällen, die in der älteren Literatur als „Leukanämie" im engeren Sinne laufen.

Fall 4. C. S., 33jährige verheiratete Frau. Familienanamnese belanglos. Angeblich nie Kinderkrankheiten bis zum Frühjahr 1925, nie ernstlich krank. Seit damals magert sie ab. Der Umgebung fiel dann Blässe und etwas gelbliches Aussehen der Patientin auf; sie fühlte sich matt und müde, dabei war der Appetit ungestört, ebenso der Schlaf. Sie beobachtete zugleich, daß ihr Bauch größer und härter wurde. Der Stuhl zeigte keine Besonderheiten. An Obstipation leidet sie schon seit Kindheit. Im Sommer des gleichen Jahres stellte sich Unregelmäßigkeit in der Menstruation ein, während die Periode bisher seit ihrem 15. Lebensjahr regelmäßig in 28tägigen Intervallen aufgetreten war, kam es nun alle 2—3 Wochen zu Blutungen. Im August sistierten die Menses ganz. Am 9. XI. 1925 suchte sie wegen zunehmender Mattigkeit und wegen des Anwachsens des Bauches die Klinik auf.

Mittelgroße und derbknochige Patientin von schwacher Muskulatur, reduziertem Panniculus adiposus. Haut und sichtbare Schleimhäute blaß, leichtgelblich verfärbt, Pupillen gleichweit, rund, reagieren prompt auf Licht und Akkommodation. Kopfnerven frei. Rachenorgane o. B. Am Halse sind mehrere kleine, bis kirschkerngroße, indolente, verschiebliche Drüsen tastbar. Schilddrüse nicht vergrößert. Thorax symmetrisch. Die linke untere Thoraxpartie etwas ausladend. Lunge und Herz auskultatorisch und perkutorisch ohne Besonderheiten. Abdomen über Thoraxniveau. Die linke Bauchhälfte stark ausladend, daselbst ein 3 Querfinger unter Nabelhöhe herabreichender, derber, respiratorisch verschieblicher Tumor, der am vorderen Rand eine Incisur zeigt (Milz). Die Leber nicht vergrößert. Im Harn keine pathologischen Bestandteile. R.R. 100/60. Augenspiegelbefund: Blasse Papille. Gefäße verdünnt. Anämischer Fundus. Blutbefund: Erythrocyten 3 560 000, Sahli korrigiert 50. Färbeindex 0,63. Mittlerer Erythrocytendurchmesser 7,33 μ, osmotische Resistenz 0,54—0,34% NaCl. Leukocyten 173 000. Das weiße Blutbild ist das einer gemischtzelligen myeloischen Leukämie (neutrophile Segmentkernige 66%, Myelocyten 20%, Myeloblasten 3%, Eosinophile 3%, Mastzellen 1%, Lymphocyten 4%, Monocyten 3%). Das rote Blutbild zeigt eine deutliche, wenn auch nicht sehr hochgradige Anisomikrocytose ohne Poikilocytose.

Die Patientin wurde mit Röntgenstrahlen behandelt. Die Milz verkleinerte sich deutlich, die Leukocytenzahl sank bis auf 25 000 bei unveränderter qualitativer Zusammensetzung. Das Allgemeinbefinden der Patientin besserte sich, zugleich schwand die ikterische Verfärbung. Die Zahl der roten Blutkörperchen erreichte normale Werte (4 700 000) bei einem Hämoglobingehalt von 75%. In diesem Zustand wurde die Patientin auf eigenen Wunsch entlassen. Ich habe sie später nach ca. einem Monat noch einmal gesehen. Die Leukocytenzahl war unverändert. Es bestand kein Ikterus. Die qualitative Zusammensetzung des Blutes hatte sich aber wesentlich verschlechtert, es waren nun sehr viele Myeloblasten zu sehen, so daß die Prognose ungünstig gestellt werden mußte. Kurze Zeit darauf ist sie zu Hause gestorben. Eine Sektion wurde nicht gemacht.

Dieser Fall zeigt also im Verlauf einer myeloischen Leukämie eine Anämie mäßigen Grades, ein bei Leukämien, wie erwähnt, banales Vorkommen. Das subikterische Kolorit, die Mikrocytose und Resistenzverringerung lassen diese Anämie als hämolytische erscheinen. Noch deutlicher illustriert dies der nächste Fall.

Fall 5. M. S., 56jährige Frau. Familienanamnese belanglos. Als Kind hat sie Scharlach und Masern durchgemacht. Menarche mit 17 Jahren, regelmäßig. Menopause mit 52 Jahren, 3 Partus, Kinder gesund, 3 Abortus (artifiziell). 1918 Grippe. 1919 Gelenkrheumatismus. 6 Wochen vor der 1. Aufnahme auf unsere Klinik (Juli 1924) bemerkte sie zum ersten Male Schwellungen am Hals und in der Achselhöhle. Ungefähr zu gleicher Zeit trat Atemnot beim Stiegensteigen und Schmerzen in der Herzgegend bei linker Seitenlage auf. Schon vorher hatte sich eine nervöse Übererregbarkeit eingestellt. Bei dieser ersten Spitalsaufnahme hatte sie Schwellungen der Hals-, Achsel- und Inguinaldrüsen. Leber und Milz waren nicht tastbar, doch ist dieser Befund infolge sehr fettreicher dicker Bauchdecken nicht sicher verwertbar. Perkutorisch war die Milz vergrößert. Ikterus oder Anämie waren damals nicht nachweisbar. Blutbefund: 82 400 Leukocyten, davon 85,75% Lymphocyten. Im Ausstrich vereinzelt metachromatische Erythrocyten und Normoblasten. Die Patientin wurde mit Röntgenstrahlen behandelt, die Drüsen wurden kleiner, die Leukocytenzahl ging etwas zurück, stieg aber dann wieder an. So wurde sie im September 1924 entlassen. Wir hörten dann nichts mehr von der Patientin, bis sie am 7. V. 1926 in elendem Zustand neuerlich auf die Klinik kam. Sie war im Laufe des Jahres 1925 wiederholt bettlägerig gewesen, angeblich wegen Schmerzen im Bauche. Auch in der letzten Zeit konnte sie aus diesem Grunde das Bett nicht verlassen, verlor an Gewicht und wurde immer blässer. Die Drüsen sollen in der letzten Zeit beträchtlich gewachsen sein, sie fiebert seit Monaten, um Neujahr 1926 soll das Fieber bis zu 40° betragen haben.

Sehr blasse Patientin von äußerst reduziertem Ernährungzustand, schwacher atrophischer Muskulatur, schlechtem Hautturgor. Die Skleren zeigen ein leicht subikterisches Kolorit, die Blässe der Haut hat einen Stich ins Gelbliche. Am Hals beiderseits, in den Axillen, in inguine große Pakete von Lymphdrüsen, die palpatorisch voneinander zu trennen sind, weder mit der Umgebung noch mit der Haut verwachsen sind und sich bei Berührung sehr druckempfindlich erweisen. Die Milz vergrößert, 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, sehr derb. Die Leber ebenfalls vergrößert, überragt den Rippenbogen in der Mamillarlinie um 2 Querfinger. Kein perisplenitisches oder perihepatitisches Reiben. Crines pubis fehlen, Crines axillares sehr spärlich. Cor: Systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen. Lunge o. B. Blutbefund: Erythrocyten 1 085 000, Sahli unter 10, vitalfärbbare Erythrocyten 1‰. Osmotische Resistenz: 0,56—0,48% NaCl. Leukocyten 168 000, im Ausstrich unter 300 Zellen 3 Neutrophile, eine Eosinophile, alles übrige Lymphocyten. Letztere sind großenteils klein, teilweise aber auch mittelgroß mit aufgelockerter unreifer Kernstruktur. Als Lymphoblasten anzusprechende Elemente sind nicht zu finden. Das rote Blutbild zeigt Anisocytose, Poikilocytose, spärlich Normoblasten. Mittlerer Erythrocytendurchmesser 7,49 μ. Im Harn keine Vermehrung des Urobilinogens, Gallenfarbstoff-Probe negativ. Serumbilirubin nach *van der Bergh*; direkte Reaktion negativ, indirekte positiv, 1,8 Bilirubin-Einheiten. Galaktoseprobe negativ. Der Verlauf war ein dauernd febriler (bis 38,3°). Die Patientin fühlte sich andauernd elend, war äußerst schwach, klagte über starke Schmerzen in der Milzgegend. Sie verließ nach kurzer Zeit, in fast moribundem Zustand auf eigenen Wunsch die Klinik.

Die Anämie, die in diesem Falle so tiefe Werte erreichte, ist eine andere als jene, die in den Fällen von sogen. Leukanämie erwähnt wird, denn dort handelt es sich ja um megalocytisch-megaloblastische Anämien vom Perniziosatypus, hier aber lag eine mikrocytische Anämie vor; ihre Genese würden wir uns durch Verdrängung von Knochenmarksgewebe durch das wuchernde lymphatische Gewebe vorstellen. Nun finden wir aber Resistenzverringerung, Mikrocytose und leichten Ikterus, also jenes Syndrom, das allgemein als charakteristisch für die hämolytische Anämie angenommen wird. Und ganz dasselbe finden wir, nur in geringerem Ausmaße, bei der beschriebenen Myelose mit Ikterus (Fall 4), auch hier Resistenzverringerung, Mikrocytose, Ikterus. So klar auch die Dinge klinisch-symptomatologisch zu liegen scheinen, so schwierig erscheint mir eine Deutung vom pathogenetischen Gesichtspunkte aus. Dürfen wir annehmen, daß hier sekundär die — lymphomatös oder myeloisch — veränderte Milz einen Reiz zu vermehrter Blutzerstörung erhält, so daß jener Zustand eintritt, der uns vom familiären hämolytischen Ikterus her bekannt ist, so reihen sich diese Fälle in die Gruppe des erworbenen hämolytischen Ikterus, wobei die Frage nach dem familiären und konstitutionellen Milieu hier nicht gelöst werden kann. Ich muß aber noch eine andere Erklärungsmöglichkeit anführen: Mikrocytose und Resistenzverringerung als Zeichen einer lebhaften bis ans äußerste gehenden Knochenmarksbeanspruchung sind uns bekannt (*Naegeli*, *Holler* u. a). Ein solcher Zustand könnte wohl gegeben sein durch immer stärkere Einengung des erythropoetischen Gewebes, wobei der verbleibende Rest zunächst in Hyperaktivität bis an die Grenze der Leistungsfähigkeit den Bedarf des Körpers zu decken versuchen wird. Die Veränderungen der Erythrocyten könnten damit erklärt werden, nicht aber der Ikterus. Kann dieser durch Leberschädigung, etwa durch leukämische Einlage-ungen in dem Organ erklärt werden? Wir hätten dann ein Bild, das ielfach als symptomatischer",, hämolytischer Ikterus bezeichnet wird ınd doch mit diesem pathogenetisch nichts zu tun hat (siehe auch *Holler-Paschkis*, l. c.). Da jedoch der erworbene hämolytische Ikterus von nanchen Autoren ebenfalls als „symptomatischer" beschrieben wird, o möchte ich für das oben skizzierte Syndrom allenfalls die Bezeichnung *pseudohämolytische Anämie*", resp. „*pseudohämolytischer Ikterus*" vor-chlagen. Charakterisiert wäre dieser Zustand somit dadurch, daß Mikro-ytose und Resistenzverringerung zustande kommen durch irgendwelche Toxen, die das Knochenmark zur insuffizienten Erythropoese bringen – ausgenommen natürlich die vermehrte Blutzerstörung in der Milz —, obei Ikterus oder Subikterus aus einem anderen Grund (Leberschädi-ung, Gallenstauung) mehr oder minder zufällig hinzutritt. Die Ent-heidung wird diesen beiden Fällen nicht leicht fallen. Vielleicht kann er dem Urobilinstoffwechsel (Blutmauserung, *Eppinger*) das entschei-

dende Wort zufallen. Leider konnte sie in diesen Fällen nicht bestimmt werden.) In Fall 4 waren die Stühle auffallend dunkel. Es kann dazu noch folgendes bemerkt werden: Im Fall 5 fiel die Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrachlorphthalein positiv aus; die Leber war in diesem Falle beträchtlich vergrößert. Dagegen haben wir in Fall 4 klinisch keine Anhaltspunkte für eine Leberschädigung. Ein hepatischer Ikterus — um einen solchen müßte es sich ja mach der zweiten Erklärungsmög lichkeit handeln — geht oft mit einer Reihe anderer Symptome, Haut jucken, Bradykardie usw. einher, die in beiden Fällen völlig fehlten. Cholurie bestand nicht (doch blieb die Bilirubinämie unter dem Harn schwellenwert). So bietet die klinische Symptomatologie keinen Anhalts punkt für diese Erklärung. Der Ikterus im Falle 4, der chronischen Myelose, ist im Laufe der Röntgentiefenbestrahlung der Milz ver schwunden. Da eine Gallenstauung durch myeloisch infiltrierte Portal drüsen, die unter Bestrahlung sich verkleinern können, nicht in Frage kommt, eine Leberschädigung (hepatischer Ikterus) aber unter Bestrah lung kaum rückbildungsfähig wäre, ja bei der schließlichen Progredienz des Leidens doch stärker hätte werden müssen, so dürfen wir auch dies als Argument für die hämolytische Natur der Gelbsucht anführen; denn daß leichte Fälle von hämolytischem Ikterus durch Intensivbestrahlung der Milz gebessert werden, ist bekannt. So glaube ich mich berechtigt, mit einer gewissen Reserve diese Fälle als eine Art „akquirierten hämolytischen Ikterus" zu deuten. Die Anämie bei Leukämie kann somit unter Um ständen eine hämolytische sein. Ich bin natürlich weit davon entfernt, dies zu verallgemeinern. Gegenüber den Fällen von sog. Leukanämie, die mit Megalocytose einhergehen, handelte es sich hier um mikrocytische Anämien. Ich will die Frage hier nicht weiter erörtern, ob verschiedene Art der hämolytischen Noxe (etwa einmal hämolysierende Gifte, ge bildet in den leukämischen Wucherungen [*Pappenheim*, *Hirschfeld*], ein mal Veränderungen der Milz) oder eine primär differente, vielleicht kon stitutionelle Reaktionsform des Organismus die Ursache für das Vor kommen so verschiedener Typen von hämolytischer Anämie bei Leuk ämien ergibt.

Ich möchte zum Schluß noch kurz auf den Ikterus zu sprechen kom men, den wir bei manchen Fällen von Polycythämie zu sehen bekommen. *Mosse* trennt diese Formen von den beiden bekannten Typen der Poly cythämien (Vaquezscher Typus und Gaisböckscher Typus) als dritten ab. Der Ikterus ist in diesen Fällen charakterisiert durch Urobilinurie ohne Bilirubinurie. In der Leber sind bei der Sektion cirrhotische Veränderun gen gefunden worden. Auf die Cirrhose als Ursache für den Ikterus hinzuweisen, wäre schon deshalb keine zureichende Erklärung, weil wir weder bei allen Cirrhosen Ikterus finden, noch auch die Genese des Ikterus bei Cirrhosen irgendwie geklärt ist. Wichtig erscheint zunächst

daß, soweit solche Untersuchungen gemacht wurden, die Erythrocytenresistenz stets normal oder erhöht gefunden wurde. Folgender Fall ist bezüglich dieser Verhältnisse lehrreich:

Fall 6. Th. Sch., 54jährige Frau. Vater in jungen Jahren an Lungenentzündung, Mutter im hohen Alter an einem Herzklappenfehler gestorben. Ein Bruder mit 42 Jahren an Hirnschlag gestorben, ein Bruder am Steinhof mit Gehirnarterienverkalkung. Eine Schwester lebt, ist gesund. Der Vater und die 2 Brüder sollen immer stark gerötete Haut gehabt haben. 1914 Ischias, 1918 Venenentzündung, 1919 Bluterbrechen und schwarze Stühle. 1923 Beginn des Klimakteriums, seit damals stark gerötetes Gesicht, Kopfschmerzen, Blutwallungen. Keine Sehstörungen. 1924 neuerlich Bluterbrechen. Damals 1. Spitalsaufnahme auf unserer Klinik zwecks Magenuntersuchung, die aber sowohl chemisch, wie röntgenologisch einen normalen Befund ergab. Die Leber war damals vergrößert. Die Milz 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. Schon damals bestand eine Polyglobulie von 6 500 000 Erythrocyten, Sahli 110%, Färbeindex 0,85. Leukocyten 15 100. Der Stuhl sehr dunkel, auch chemisch kein Blut darin nachweisbar. Behandlung mit Röntgenbestrahlungen, jedoch ohne wesentliche Änderung des Bildes. Neuerliche Aufnahme im September 1925. Erythrocyten 8 110 000, Sahli 177, Färbeindex 1,1, Leukocyten 20 000. Leber vergrößert, überragt beträchtlich den Rippenbogen. Milz sehr vergrößert. Stuhl dunkelbraun. Keine Melaena. Im Harn Gallenfarbstoff-Reaktion negativ. Urobilinogen nicht vermehrt. Sie wird auch weiterhin ambulatorisch mit Röntgenbestrahlungen behandelt und kommt im Mai 1926 neuerlich auf die Klinik. Inzwischen hatte sie 2 Phlebitiden durchgemacht (rechtes und linkes Bein). Blutbefund: Erythrocyten 7 590 000, Sahli korrigiert 191, Färbeindex 1,1. Vitalfärbbare 7‰. Mittlere Durchmesser 7,93 μ. Osmotische Resistenz 0,48—0,36% Kochsalz. Leukocyten 10 500, davon 67% Polynucleäre, 14% Stabkernige, 4% Eosinophile, 0,6% Basophile, 7,2% Lymphocyten, 7,3% Monocyten. Galaktoseprobe negativ. Phenoltetrachlorphthalein-Probe negativ. Serumbilirubin 2,95 Bilirubineinheiten, direkte Reaktion mit starker Verzögerung positiv. Im Harn kein Eiweiß, kein Zucker, kein Gallenfarbstoff. Urobilinogen nicht vermehrt. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Oberfläche anscheinend glatt, Milz 3 Querfinger unter dem Rippenbogen sehr derb.

Der hier kurz skizzierte Fall zeigt eine Polycythämie, die eine deutlich ikterische Verfärbung der Skleren und dementsprechend eine beträchtliche Vermehrung des Bilirubinspiegels im Serum zeigte. Der Fall unterscheidet sich von denen *Mosses* dadurch, daß niemals Urobilin im Harn in größerer Menge nachgewiesen wurde. Die angestellten Leberfunktionsprüfungen fielen negativ aus. Trotzdem finden wir hier einen Ikterus. Es fragt sich nun, ob wir diesen als einen hämolytischen auffassen dürfen. Das klassische Symptomenbild fehlt hier jedenfalls: Keine Urobilinurie, keine Mikrocytose, keine Resistenzverminderung. Eine solche war allerdings im Verlaufe der Beobachtungen zeitweise vorhanden. Fassen wir Resistenzverringerung und Mikrocytose, wie in dieser Arbeit schon wiederholt erwähnt, als Zeichen von Minderwertigkeit der Erythrocyten auf, die ein Hinweis dafür sind, daß das Knochenmark den gestellten Anforderungen nicht voll gerecht werden kann, so ist es ganz wohl verständlich, daß bei einem Zustand, bei dem das Knochenmark

schon von vornherein abnorm arbeitet und offenbar dauernd unreguliert Überschüsse von Erythrocyten ins Blut abgibt, ohne sich zu erschöpfen, die erwähnten Symptome fehlen, trotzdem die Milz sehr reichlich Blutkörperchen zerstören wird. Damit aber ist das Material für eine vermehrte Gallenfarbstoffbildung gegeben, und dementsprechend finden wir die Bilirubinvermehrung im Serum und die ikterische Verfärbung der Skleren. Auffallend bleibt, daß Urobilin resp. Urobilinogen im Harn nie vermehrt gefunden wurde. Dies ist sicherlich ein Hinweis auf die Intaktheit einer Leberfunktion. Ob wir aber aus dieser Intaktheit aller geprüften Leberfunktionen den Schluß ziehen dürfen, daß die vermehrte Bilirubinbildung hier wirklich nichts mit der Leberzelle zu tun hat, sondern nur in der Milz (evtl. im übrigen Reticuloendothel) vor sich geht, wage ich nicht zu entscheiden. Das oben Gesagte basiert auf der Auffassung der Polycythämie als einer Korrelationsstörung zwischen Blutbildung und Blutzerstörung, bei der der Haupteffekt in einer vermehrten Bildung liegt. *Eppinger*, der heute der Hauptvertreter jener Lehre ist, die auch in einer verminderten Zerstörung ein wichtiges pathogenetisches Moment für die Polycythämie sieht, betont aber ebenfalls das „hyperplastische Knochenmark.“ Ich selbst habe einen Fall beobachtet, in dem nicht nur hyperplastisches Knochenmark, sondern sogar extramedulläre Blutbildungsherde, namentlich in der Leber, vorlagen. Und *Eppinger* selbst spricht davon, daß die Galleausscheidung im Verhältnis zur Erythrocytenzahl gering war. Damit ist aber natürlich nicht gesagt, daß die Mengen nicht, absolut betrachtet, groß sein können. Ohne in der Frage: vermehrte Bildung oder verminderte Zerstörung, hier endgültige Stellung nehmen zu wollen, kann wohl gesagt werden, daß die vermehrte Erythropoese eine sichergestellte Tatsache ist. Bezüglich der verminderten Zerstörung läßt sich vermittelnd sagen, daß die Zerstörung natürlich in allen Fällen zu gering ist im Verhältnis zur Überproduktion, daß also eine relative Insuffizienz des blutzerstörenden Apparates vorliegt, sonst hätten wir ja eine normale Blutkörperchenzahl im Blut; ob eine absolute Minderfunktion vorhanden ist, d. h. die Zerstörung hinter der bei normaler Erythropoese zurückbleibt, darf wohl heute — zumindest für einen Teil der Fälle — als unentschieden gelten.

Wenn wir den Ikterus im letzten Falle als „hämolytisch“ bezeichnen so sind wir uns darüber klar, daß dies im klinischen Sinne nicht ganz angängig ist, insofern als wichtige Charakteristica dafür fehlen. Es handelt sich aber, wie dargetan, wahrscheinlich um einen Ikterus infolge reichlicher Blutzerstörung, also im weiteren Sinne um einen hämolytischen Vorgang. Im Sinne des einleitend aufgestellten Schemas kann es hier gar nicht (wenigstens dauernd) zu Insuffizienzzeichen von seiten des Knochenmarkes kommen, wohl aber liegt eine Störung der weiteren Verarbeitung des Blutfarbstoffes vor (hier ohne jegliche

ıachweisbare Leberinsuffizienz also vielleicht nur splenogen, resp. etikuloendothelial).

Die 3 zuletzt angeführten Fälle standen alle längere Zeit unter Röntgenestrahlung. Es wäre möglich, daß dies bei dem Zustandekommen hämolytischer 'rozesse eine gewisse Rolle spielt. Darauf soll hier zunächst nur kurz verwiesen erden, ohne daß wir auf die Frage näher eingehen. Die Bedeutung der Fälle ir die Illustration der patho-physiologischen Fragen würde dadurch nicht beinträchtigt, daß eine Strahlenwirkung gerade in diesen Fällen vermehrte Hämoyse ausgelöst hätte.

Die hier beschriebenen Fälle zeigen, wie ich glaube, deutlich, daß as jeweilige Zustandsbild eines hämolytischen Prozesses im weiteren inne des Wortes abhängig ist von 2 Systemen: Knochenmark-Milz inerseits, Milz-Leber andererseits. Wir dürfen bei den oft so schwierigen 'ragen nicht ein Organ und seinen jeweiligen Zustand in den Mittelpunkt er Betrachtung stellen, sondern die Wechselwirkungen, die Korrelaonen, resp. ihre Störungen in vielfach gekuppelten Systemen.

Literatur.

Asher. — *Bauer, J.*, Konstitutionelle Disposition innerer Krankheiten. — *rucke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **150**. — *Curschmann*, ebenda **144**. — *Eppinger*, epatolienale Erkrankungen. — *Frank*, Berlin. klin. Wochenschr. 1915. — *Gänss-ı*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **146**. — *Hirschfeld*, Folia haematol. **3**. — *Holler*, Zeithr. f. klin. Med. **113** (a); Folia haematol. **29** (b). — *Holler* und *Paschkis*, Wien. ch. f. inn. Med. (im Druck). — *Kerschensteiner*, Münch. med. Wochenschr. **21**. 05. — *Leube*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **69**. — *Luce*, Dtsch. Arch. f. klin. ed. **77**. — *Mann-Magath*. — *Meyer-Heineke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. — *osse*, Berl. klin. Wochenschr. **49** (a). 1907. Kraus-Brugsch, Handbuch **7** (b). *Nägeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. — *Pappenheim*, Kraus-ugsch, Handbuch. **7** (a); Folia haematol. **3** (b). — *Paschkis*, Zeitschr. f. ges. exp. Med. **43** (a); Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. (b); ien. Arch. f. inn. Med. **7** (c). — *Rosenthal*, Schmiedebergs Arch. — *Schilling*, itschr. f. klin. Med. **88**. — *Schittenhelm*, Blutkrankheiten in Enzyklopädie der nischen Medizin. — *Schittenhelm-Ehrhardt*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45**, 46.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock. — Direktor: Prof.
Hans Curschmann.)

Über die Hämoglobin-Resistenz bei Anämien.

Von
Dr. Th. Wörpel.

(Eingegangen am 27. Oktober 1926.)

Obwohl die Erkennung der *Biermer*schen Anämie heutzutage sel auf größere Schwierigkeiten stößt, gibt es doch immer wieder Fälle, denen die Differentialdiagnose gegenüber ähnlichen Erkrankungen s schwierig ist. In diesen Fällen hat sich uns eine neuere Untersuchun methode, die Bestimmung der *Resistenz des Hämoglobins gegenüber setzenden Agentien,* vortrefflich bewährt.

Vor etwa 60 Jahren stellte *Körber* Untersuchungen über die Differenzen roten Blutfarbstoffes an, bei denen er feststellte, daß dieser gegenüber zersetzen Agentien, wie Natronlauge oder Essigsäure, eine verschieden lange Zersetzur zeit hat. In seiner Arbeit über die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffes schiedener Tiere gegen zersetzende Agentien bestätigte *v. Krüger* die Anga *Körbers.* Zu den gleichen Resultaten kamen auch *Magnanini, Ziemke* und *F* Letzterer fand, daß die Resistenz des Blutfarbstoffes ein und derselben Tie ziemlich gleich ist, dagegen ist sie in den einzelnen Tierarten untereinander s verschieden. Die Bestimmung der Hämoglobinresistenz am menschlichen Na venenblut unternahm dann ein anderer Schüler *von Krügers, Wakulenko,* und f dabei, daß das Nabelvenenblut etwa 100 mal resistenter gegenüber Natronla ist, als das mütterliche Blut. Ganz ähnliche Bestimmungen unternahm d *Bischoff* unter der Leitung von *v. Krüger.* Er benutzte als Zersetzungsagenz normal Natronlauge und fand, daß der Blutfarbstoff ganz normalen männlic Blutes im Mittel nach 60,4 Sek. und der des weiblichen Blutes im Mittel n 56,2 Sek. zersetzt ist. Bei der Untersuchung während der Geburt fand er, dann die Hämoglobinresistenz des mütterlichen Blutes auf 70 Sek. erhöht ist die Hämoglobinresistenz (H.R.) des Neugeborenen etwa 155 mal so groß ist, die des normalen Blutes. Bei diesen großen Differenzen glauben *Bischoff* *Schulte,* daß im Säuglingsalter ein Hämoglobingemisch vorhanden sein mü welches sich aus einem leicht zersetzlichen intravital gebildeten und aus ei resistenten „fetalen" zusammensetzt. In all diesen Fällen faßt man die Zersetzu zeit als einen Maßstab für die H.R. auf. Je länger die Zersetzungszeit ist, d größer ist die H.R. und umgekehrt.

Diese Ergebnisse legten den Gedanken nahe, daß auch die H.R. bei den schiedenen Blutkrankheiten eine verschiedene sein müsse.

Ich habe auf Veranlassung von Prof. *Curschmann* unter Anleitung von *v. Krüger*, sämtliche Fälle von Bluterkrankung primärer und sekundärer Art der Rostocker Mediz. Univ.-Klinik auf ihre H.R. durchuntersucht. Auch habe ich in allen Fällen, um einen etwaigen Parallelismus feststellen zu können, neben der H.R. die Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bestimmt.

Bevor ich auf meine Resultate näher eingehe, möchte ich noch einmal die *Methodik*, die von *v. Krüger* ausgearbeitet ist und auch von dessen Schülern *Fago* und *Bischoff* angewandt wurde, beschreiben: Das aus der Armvene oder dem Ohrläppchen entnommene Blut wird in einem Reagenzglase mit etwa 4—5 Teilen Wasser versetzt und einige Male durchgeschüttelt, bis die Fibrinflöckchen ausgefallen sind und es lackfarben geworden ist. Darauf bestimmt man, nachdem man vorher filtriert hat, den Hämoglobingehalt dieser Lösung nach *Sahli*, indem in das mit 0,10 bis 0,12 $^1/_{10}$ normal Salzsäure beschickte Sahli-Röhrchen genau 0,1 ccm filtrierte Blutlösung abmißt. Hierauf bringt man dieses Salzsäure-Blutgemisch in ein Wasserbad von 60°, in dem es nach der Vorschrift von *Komiya* und *Katakura* 10 Min. lang bleiben muß, damit die maximale Braunfärbung erreicht wird. Nach dieser Zeit wird das Röhrchen in den *Sahli*schen Apparat gebracht und Aquadest bis zur völligen Gleichfärbung hinzugesetzt. Erreichte man diese Gleichfärbung genau bei der Marke 100, so hätte man in der Lösung ein 5fach verdünntes Blut von 100% Hämoglobin vor sich, da nach der Original-Sahli-Vorschrift 20 ccm Blut auf 100% Hämoglobin errechnet sind. Wir wollen aber zur spektroskopischen Untersuchung jedesmal eine Blutlösung benutzen, die ihrem Gehalt an Hämoglobin einer 1 proz. Lösung eines Blutes von 100% Hämoglobin nach *Sahli* entsprach. Demnach wäre noch eine 20fache Verdünnung der eben gewonnenen 5fachen Lösung von 100% Hämoglobin nötig. Da der Hämoglobingehalt der wässerigen Lösungen aber jedesmal sehr verschieden war, müssen wir immer erst errechnen, wieviel dieser wässerigen Blutlösung bis auf 20 ccm Wasser aufgefüllt werden müßten, um einer 100 proz. Hämoglobinlösung nach *Sahli* zu entsprechen. Wir setzen also den Hämoglobingehalt = p und müssen, um 100% zu erhalten, statt 0,1 ccm der Blutlösung

$$p : 0{,}1 = 100 : x$$
$$x = \frac{10}{p}\ \text{ccm}$$

nehmen.

Oder um auf die verlangte 1 proz. Blutlösung zu kommen, $\frac{100}{p}$ ccm auf 20 ccm H_2O auffüllen.

Unter Benutzung stets desselben Sahli-Röhrchens verwandten wir stets Hämoglobinlösungen der gleichen Konzentration. Je 5 ccm dieser Lösungen wurden mit je 1 ccm $^1/_4$ Normal-Natronlauge versetzt, durch sofortiges Umschütteln gemischt, die Zeit des Zusatzes der Natronlauge mit der Stoppuhr bestimmt, und vor dem Spektrum die Zeit bis zum völligen Schwund der Oxyhämoglobinbänder gemessen. Die Beobachtung erfolgt vor dem *Bürger*schen Universal-Spektral-Apparat. Die Lösung kam in 2 planparallele Tröge von je 1 ccm Abstand, und zwar nahmen wir von jeder Lösung 3 Ablesungen vor und errechneten aus diesen das Mittel.

Nach dieser Methode habe ich seit Juli 1925 alle hinsichtlich ihres Blutbildes pathologischen oder verdächtigen Fälle der Rostocker Mediz. Univ.-Klinik untersucht. Über vorläufige Resultate habe ich bereits

im Januar dieses Jahres berichtet[1]). Um noch einmal die *normale*
Werte festzustellen, habe ich anfangs die H.R.-Bestimmung bei 25 *völl*
gesunden Personen vorgenommen und fand bei allen diesen dieselbe
Werte, die auch schon *v. Krüger* und *Bischoff* feststellten. Die *H.I*
betrug bei *Männern* im Durchschnitt *60,5* Sekunden und *bei Fraue*
etwas weniger. Wir können also mit *v. Krüger* und *Bischoff* diese Wert
als normal einsetzen.

Ganz andere Werte fand ich aber nun bei der *perniziösen Anämi*
Von dieser Krankheit habe ich im ganzen *40* diagnostisch sichere Fäll
meist wiederholt, untersucht und fand bei allen diesen eine mehr ode
minder starke *Erhöhung* der *H.R.*, eine Erhöhung, die manchmal scho
an die der Kleinkinder (*Bischoff*) erinnert. Da ich nicht auf alle Fäl
einzeln eingehen möchte, gebe ich im folgenden eine tabellarische Zu
sammenstellung derselben (vgl. Tab. 1).

Die Resultate schwanken nun in sehr großen Grenzen, von einem fas
normalen Wert von 68 bis zu dem höchsten Werte von 230. Es fiel un
von Anfang an auf, daß bei den Fällen, die klinisch zu den *schwerste*
gehörten, die H.R. bei weitem am höchsten war. Betrachten wir be
spielsweise Fall 1). Es handelt sich bei diesem um einen 66jährige
Mann, der in einem sehr elenden Zustand in die Klinik kam. Bei schlech
tem Blutbefund (44% Hgl., 1 728 000 Erythrocyten) war bei der Auf
nahme die H.R. auf 105 erhöht. Trotz Arsentherapie besserte sich de
Blutbefund nicht, sondern verschlechterte sich weiterhin. Mit der Pro
gression des Leidens stieg die H.R. auf 110, 115 und 160. Ein weitere
sehr schwerer Fall war der Fall 14. Bei einer Erythrocytenzahl vo
600 000 und einem Hämoglobingehalt von 16,4% war die H.R. auf 15
erhöht. Die 2. Bestimmung am 21. X. 1905 wurde 5 Min. nach eine
Bluttransfusion vorgenommen, und hier war auffallenderweise die H.R
auf 69 gefallen. Ich werde später auf diese Tatsachen an Hand von Unter
suchungen, die ich in Gemeinschaft mit Herrn Prof. *Rudolf Stahl* vor
nahm, zurückkommen. Zu einem der schwersten Fälle gehörte auch de
Fall 20. Hier war entsprechend dem sehr schlechten Blutbefund (Hg
15%, Er. 561 000) die H.R. auf 230 erhöht. Weiterhin gehören auc
die Fälle 35 und 37 mit einer H.R. von 105 und 137 zu den schwerster

Wie bei zunehmender *Verschlechterung* des Blutbefundes die H.F
fast immer zu steigen pflegt, so *fiel* dieselbe in unseren Fällen auch be
einer *Besserung* in fast ebenso konstanter Weise. Als Beispiel hebe ic
folgende Fälle hervor: Im Falle 2 handelt es sich um einen 50jährige
kräftigen Landarbeiter, bei dem die ersten Beschwerden nur 4 Woche
zurückdatiert wurden. Die H.R., die anfangs auf 154 erhöht war, fi
im Laufe der intensiven Behandlung zusammen mit einer Besserun

[1]) 4. Tagung der Nordwestdeutschen Ges. f. inn. Med. Altona und Me
Klinik 1925, Nr. 43.

Tabelle 1.

ame und Alter	Geschlecht	Datum	Blutbild: Ery-throcyt. in Mill.	Hämo-glocyt. in %	Färbe-Index	Leuko-cyten in Taus.	H.R.	Erythroc.-Res.: Maxi-mum	Mini-mum	Bemerkung.
a., 66 J.	♂	13. VII. 1925	1,7	44	1,2	1,8	105	0,19	0,41	
		25. VIII. 1925	1,9	45,7	1,17	2,3	110	0,21	0,43	
		7. IX. 1925	1,7	36,8	1,0	3,2	115	0,19	0,41	
		16. IX. 1925	1,3	31,2	1,2	2,2	160	—	—	
ı., 50 J.	♂	8. VII. 1925	1,9	60,4	1,54	5,9	154	0,25	0,47	
		17. VIII. 1925	3,2	101	1,6	6,1	72			
		5. X. 1925	3,1	95,1	1,5	7,4	74	0,21	0,41	
Schö., 58 J.,	♂	13. VII. 1925	2,6	81	1,5	4,6	85	0,23	0,43	
		21. X. 1925	2,1	53,4	1,2	4,9	120	—	—	
i., 53 J.,	♂	15. VII. 1925	3,9	75,5	1,6	4,4	76	0,21	0,41	
., 63 J.	♂	17. VII. 1925	1,4	40,9	1,4	3,3	85	0,29	0,43	
		24. VIII. 1925	1,8	57	1,6	3,7	160	—	—	
		5. X. 1925	1,8	60,4	1,6	3,4	120	—	—	
		4. V. 1926	1,8	61,8	1,67	4,1	110	0,19	0,43	Wieder-aufnahme
		31. V. 1926	1,6	53,4	1,6	2,7	120	—	—	
		21. VI. 1925	1,2	39	1,5	4,6	125	—	—	
, 64 J.	♂	25. VII. 1925	1,8	64,0	1,7	3,6	50	0,17	0,41	
		24. VIII. 1925	2,3	76,0	1,6	2,5	55	0,17	0,41	
		18. III. 1926	2,8	75,7	1,35	2,8	106	0,21	0,45	
		29. III. 1926	2,8	75	1,34	2,7	105	—	—	
, 56 J.	♂	25. VII. 1925	2,1	81	1,9	4,5	96	0,17	0,41	
, 43 J.	♀	18. VIII. 1925	2,0	48	1,02	3,2	72	0,17	0,43	
, 71 J.	♂	24. VIII. 1926	1,8	46,5	1,25	3,2	190	—	—	
		6. X. 1926	2,4	67,8	1,4	3,7	150	—	—	
, 37 J.	♀	24. VIII. 1925	1,3	41	1,6	3,4	145	0,21	0,41	
		20. X. 1925	1,7	43	1,0	1,7	120	—	—	
		12. XI. 1925	2,8	74	1,3	2,2	115	—	—	
		2. XII. 1925	2,9	67	1,2	5,2	119	—	—	
, 46 J.	♂	8. IX. 1925	1,5	52,1	1,68	3,8	132	0,21	0,41	
		16. IX. 1925	2,2	57,6	1,3	4,2	120	—	—	
		1. VI. 1926	1,8	49,3	1,35	7,6	110	0,21	0,43	
		21. VI. 1926	1,4	45	1,6	5,9	115	—	—	
, 46 J.	♂	18. IX. 1925	2,4	59	1,2	4,4	103	0,19	0,39	
		25. IX. 1925	2,3	63	1,3	6,3	104	—	—	
, 39 J.	♂	22. IX. 1925	2,7	88,1	1,5	11,9	105	0,17	0,43	
		9. I. 1926	2,5	82,6	1,65	9,1	115	—	—	
		9. I. 1926	3,1	96,5	1,55	6,5	87	—	—	10 Min.
		12. V. 1926	2,2	74,3	1,6	5,2	95	0,21	0,43	nach Blut-
		18. V. 1926	3,0	88	1,4	8,9	90	—	—	transf.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr.	Name und Alter	Geschlecht	Datum	Blutbild				H.R.	Erythroc.-Res.		Be
				Ery-throcyt. in Mill.	Hämo-glocyt. in %	Färbe-Index	Leuko-cyten in Taus.		Maxi-mum	Mini-mum	
14	Mu., 48 J.	♂	7. X. 1925	0,6	16,4	0,87	1,3	150	0,19	0,45	
			8. X. 1925	0,9	28,0	1,5	5,9	69	—	—	
15	Schu., 35 J.	♂	7. X. 1925	0,9	22,8	1,2	1,8	106	0,21	0,43	
			21. X. 1925	1,1	31,2	1,3	2,1	110	—	—	
16	Ni., 72 J.	♀	29. X. 1925	1,5	53,4	1,7	2,0	136	0,21	0,43	
17	Hi., 35 J.	♂	29. X. 1925	1,1	34,9	1,5	3,6	119	0,23	0,46	
			3. XI. 1925	1,3	35,9	1,3	3,7	112	—	—	
			1. XII. 1925	2,4	67,3	1,4	5,9	115	—	—	
			7. XII. 1925	3	84,0	1,28	5,7	113	0,21	0,43	
			4. VI. 1926	2,1	59,8	1,4	3,5	120	—	—	
			14. VII. 1926	1,0	44	2,2	2,1	130	—	—	
18	Ma., 45 J.	♂	1. VII. 1925	2,1	51,2	1,2	3,1	105	—	—	
19	Fe., 47 J.	♀	14. XII. 1925	1,8	32,6	0,9	3,8	154	0,19	0,43	
20	Eh., 48 J.	♂	4. I. 1926	0,5	15,0	1,5	11,8	230	—	—	
			5. I. 1926	1,0	25,6	1,2	8,6	96	—	—	5
			13. II. 1926	1,7	46,0	1,37	5,0	110	0,19	0,43	Bl
			26. III. 1926	2,1	61,8	1,43	4,4	105	—	—	
21	Eh., 35 J.	♀	4. XI. 1925	1,9	25,6	0,67	6,6	88	0,25	0,47	
			24. XI. 1925	2,2	27,0	0,6	7,3	83	—	—	
			16. XII. 1925	2,7	36,0	0,6	6,2	87	—	—	
			22. XII. 1925	3,6	53,0	0,7	6,2	88	—	—	
22	Lu., 48 J.	♀	19. I. 1926	1,4	52,0	1,8	7,4	110	—	—	
			14. IV. 1926	1,8	52,1	1,4	2,7	100	—	—	
23	Schr., 61 J.	♂	20. VIII. 1925	4,3	109	1,23	4,2	75	0,25	0,47	
24	Cr., 37 J.	♀	3. IX. 1925	1,3	41	1,6	3,4	145	0,21	0,41	
25	Les., 62 J.	♂	27. II. 1926	1,8	56,2	1,47	4,7	75	0,25	0,45	
			6. III. 1926	2,1	66,0	1,57	6,5	80	—	—	
26	Be., 56 J.,	♂	18. V. 1926	0,5	17,3	1,7	1,3	140	0,23	0,41	
			30. VII. 1926	2,9	79,9	1,3	5,0	85	—	—	
27	Wo., 38 J.	♂	15. VI. 1926	1,3	44,4	1,8	2,5	115	—	—	
28	Ha., 54 J.	♂	29. VI. 1926	2,4	46,6	0,9	4,3	74	0,21	0,45	
29	Wo., 54 J.	♂	22. III. 1926	1,4	52,1	1,8	3,5	120	0,19	0,47	
			26. VI. 1926	0,6	20,1	1,45	1,3	190	—	—	
30	Pr., 60 J.	♀	9. III. 1926	1,2	45,1	1,8	3,8	130	0,19	0,41	
			23. VI. 1926	2,4	66,0	1,37	4,1	95	—	—	

Tabelle 1 (Fortsetzung).

me und Alter	Geschlecht	Datum	Blutbild				H.R.	Erythroc.-Res.		Bemerkung.
			Ery-throcyt. in Mill.	Hämo-glocyt. in %	Färbe-Index	Leuko-cyten in Taus.		Maxi-mum	Mini-mum	
ıu., 56 J.	♀	4. VI. 1926	4,3	84,0	0,98	3,6	75	—	—	
ır., 48 J.	♀	23. V. 1926	2,3	48,0	1,05	3,4	90	—	—	
ıä., 39 J.	♂	17. II. 1926	1,0	34,0	1,7	2,7	105	0,19	0,47	
		9. VI. 1926	2,3	60,1	1,3	4,2	90	—	—	
., 68 J.	♂	15. VI. 1926	1,0	27,0	1,35	7,2	135	0,25	0,43	
i., 61 J.	♀	13. II. 1926	0,8	25,6	1,6	2,9	105	—	—	
		6. IV. 1926	2,1	67,0	1,53	1,8	75	—	—	
o., 54 J.	♂	3. V. 1926	3,1	83,2	1,3	8,5	100	—	—	
., 57 J.	♀	15. II. 1926	0,7	25,6	1,77	2,7	130	0,21	0,43	
		19. III. 1926	0,8	18,7	1,1	0,9	110	—	—	
., 68 J.	♀	8. II. 1926	2,9	84,0	1,41	3,7	68	—	—	
., 52 J.	♀	23. III. 1926	2,7	74,3	1,3	4,3	70	—	—	
., 47 J.	♂	9. VIII. 1926	3,0	79,9	1,33	9,5	85	—	—	

les Blutbildes auf 72 und 74. Ebenso befand sich auch der Fall 4, als r in die Klinik kam, in einer sehr guten Remission. Dementsprechend var die H.R. auf nur 76 erhöht. Auch die Fälle 9 und 10 besserten sich vährend ihres Aufenthaltes in der Klinik sehr. Mit Eintreten der Remis-ion fielen die Werte der H.R. von 190 auf 150, bzw. von 145 auf 115. Ganz ähnliche Beobachtungen konnte ich auch noch an einer Reihe veiterer Fälle machen.

Wenn auch die absolute Höhe der H.R. keinen bestimmten Anhalts-unkt für den augenblicklichen Zustand des Kranken gibt, so lassen ich aus ihr doch prognostische Schlüsse ziehen. Jedenfalls scheint die Prognose in Fällen mit dauernd sehr hoher H.R. viel schlechter zu sein, ls in Fällen mit niedriger H.R. und das Beharren des Blut- und Allge-neinbefundes in der Progression wird fast regelmäßig durch *Steigerung*, er Eintritt und das Fortbestehen der Remission durch *Verminderung* er H.R. angezeigt.

Ich möchte nun noch auf einige bemerkenswerte Fälle eingehen, zu-rst auf Fall 13. Dieser kam erstmalig am 22. IX. 1925 in unsere Klinik nd bot klinisch und hämatologisch sämtliche Anzeichen einer perni-iösen Anämie (Hgl. 64%, Er. 1 808 000, F. I. 1,7). Die H.R. war aber us nicht geklärten Gründen bei 2maliger Untersuchung normal, sogar iemlich niedrig 50 und 55. Wir dachten deshalb ernstlich an einen iagnostischen Irrtum und vermuteten ein occultes Carcinom. Als er

aber am 18. III. 1926 in einem elenden Allgemeinzustande, aber nich
verändertem Blutstatus, wieder in die Klinik kam, war die H.R. au
106 und 105 erhöht. Der weitere Verlauf sicherte die Diagnose der p.A
völlig. Woher die damalige niedrige Residenz kam, konnte nicht au
geklärt werden. Es ist dies übrigens der *einzige* Fall von p.A. mit typ
schem Blutbefund und zeitweiliger subnormaler H.R. geblieben.

Ein weiterer neuer Fall eines 25jährigen Mannes mit scheinbar typ
schem Blutbefund der p.A. bewies die diagnostische Bedeutung de
H.R. ganz besonders. Neben dem Blutbefund fanden sich die Zeiche
der Hämolyse (Urobilinurie, Vermehrung des Bilirubins im Serum un
Duodenalsaft). Gegen eine p.A. sprach aber die Anamnese und ein
scheinbar typische Endocarditis mitralis. Die H.R. sprach mit 65 gege
eine perniziöse Anämie — und behielt Recht: Die Blutkultur ergab hämo
lytische Staphylokokken und der weitere Verlauf ergab einwandfrei ein
Endocarditis lenta mit sekundärer Anämie.

Ich habe weiterhin untersucht, ob irgendwelche Beziehungen zwi
schen der H.R. und der *Resistenz der roten Blutkörperchen gegenübe
hypotonischen Kochsalzlösungen* beständen. Wenn auch einige Autore
(*Brugsch* und *Pappenheim*) bei der perniziösen Anämie eine Steigerun
der Erythrocytenresistenz gefunden haben, und diese auf eine Steigerun
der Erythrocytenproduktion schieben, so zeigen die Resultate andere
Autoren (*Stedmann*, *May*, *Zadeck*, *Simmel*) andere und inkonstant
Werte. Bei einigen meiner Fälle, so in Fall 14, 21, 23, 25, konnte auc
ich eine Steigerung der Erythrocytenresistenz feststellen, jedoch wa
sie wieder in zahlreichen anderen Fällen normal. Einen Parallelismu
zwischen der Steigerung der Erythrocytenresistenz und der Hämoglobin
resistenz konnte ich nicht finden. Es war ja auch von vornherein wahr
scheinlich, daß zwischen dem rein physikalischen Vorgang der Erythro
cytenresistenz kein Zusammenhang bestehen würde. Ich bin zu den
Schluß gekommen, daß solche Beziehungen zwischen diesen beide
Funktionen nicht bestehen.

An Hand eines Falles machte ich vorhin schon auf die auffallend
Tatsache der starken *Erniedrigung* der H.R. *kurz nach Bluttransfusione*
aufmerksam.

Es handelte sich um einen 39jährigen Kaufmann mit perniziöser Anämie
dessen Großvater und Vater an derselben Krankheit gelitten hatten und gestorbe
waren. Blutbefund: Erythrocyten 2 796 000, Hämoglobin 88,1%, Färbeindex 1,5
Leukocyten 11 970, H.R. 105. In der Klinik anfangs Verschlechterung des Be
fundes und damit Steigen der H.R. auf 115. Am 19. I. Transfusion von 700 ccm
Blut. Bei der 5 Min. nach der Transfusion vorgenommenen Bestimmung wa
die H.R. auf 87 zurückgegangen, um dann im Laufe der nächsten 4 Wochen all
mählich wieder anzusteigen. Dieselben Beobachtungen konnte ich noch in eine
Reihe von anderen Fällen nach Transfusionen machen. So zeigte auch der Fall 1
bei einem schlechten Blutbefund von 600 000 Erythrocyten, Hämoglobin 16,4%

bei der Aufnahme eine H.R. von 150. Am folgenden Tage wurde eine Bluttransfusion (500 ccm) vorgenommen. Der Blutbefund besserte sich auf Erythrocyten 940 000, Hämoglobin 28% und die H.R. fiel auf 69. Genau dasselbe finden wir in Fall 20. Vor der Transfusion war die H.R. auf 230 erhöht und 5 Min. nachher war sie auf 96 gefallen.

Diese Beobachtungen gaben die Anregung, genauer die Blutverhältnisse im Anschluß an Transfusionen zu verfolgen und dadurch vielleicht Anhaltspunkte über das Schicksal überführten Blutes zu gewinnen. Zusammen mit Herrn Prof. *Rudolf Stahl* habe ich deshalb in 14 Fällen vergleichende Untersuchungen der *vitalen Färbung der Erythrocyten* und der H.R. nach Bluttransfusionen vorgenommen.

Zur Darstellung der vital färbbaren Erythrocyten verwandten wir die Methode von Widal, Abrami und Brulé: In einem Reagenzgläschen mischt man 2 ccm Blut mit einer $1^1/_2$% Kalium-Oxalatlösung in Aqua dest. (besser als 0,9 Proz. Na Cl-Lösung wie angegeben!) mit einem Tropfen Polychrom-Methylenblau von Unna; 5 Tropfen Blut läßt man vom Finger in diese Lösung fallen. Nach 10 Minuten zentrifugiert man und stellt vom Bodensatz ein Trockenpräparat her. Die Erythrocyten sind schwach blau, die Tüpfelung ist dunkelbraun, bisweilen sieht man Körnchen, bisweilen auch Stäbchen, so daß der französische Name „Substancegranulo-filomenteuse“ gut geprägt ist.

Von diesen Versuchen möchten wir hier 4 Fälle veröffentlichen (Tab. 2): 57jährige Frau, Beginn der Erkrankung mit allen typischen Symptomen 1921. Am 15. II. 1926 in die hiesige Klinik aufgenommen. Körperlicher Untersuchungsbefund bis auf auffallend großen Milztumor ganz typisch für perniziöse Anämie. Mageninhalt alkalisch, W.-R. negaiv. Blutbefund: Erythrocyten 720 000, Hgl. 25,6%, F.I. 1,77, Leukoyten 2711, starke Aniso-, Poikilocytose und Polychromasie. Bei der Vitalfärbung kamen auf 1000 Erythrocyten 17 getüpfelte. Die H.R. betrug 130. Bei der 2 Tage nach der Aufnahme vorgenommenen Bluttransfusion wurden 500 ccm normales Blut transfundiert. 6 Minuten nacher war die H.R. bei einem Anstieg der Erythrocyten auf 1 988 000 und des Hämoglobins auf 39,5% auf 90 heruntergegangen. Ebenso kamen dann auf 1000 Erythrocyten nur 13 getüpfelte. 13 Stunden nach der Transfusion hatte sich das Blutbild schon wieder wenig verschlechtert, uf 1000 Erythrocyten kamen 16 getüpfelte, und die H.R. war auf 96 gestiegen. Etwa 14 Tage nach der 1. Transfusion, am 3. III. 1926, hatte das Blutbild wieder seinen Anfangswert erreicht und die H.R. war wieder uf 115 gestiegen. An diesem Tage wurde wieder eine Transfusion von 00 ccm Blut vorgenommen. Die H.R. fiel mit einer Besserung des Blutildes von 115 auf 67 und ebenso kamen auf 1000 Erythrocyten vor der Bluttransfusion 23 getüpfelte und nach der Transfusion nur 8. Die vital efärbten Erythrocyten stiegen dann langsam zusammen mit der H.R. an,

Tabelle 2.

Zeit	Hämoglobin %-horr.	Erythrocyt. in Mill.	Leukocyten in Tausend	Index	Vitalfärbung von 1000 Erythrocyten	Hämoglobin-Resist.
vorher	25,6	0,7	2,7	1,77	17 getüpfelte	130
6 Min. nach Vollendung der Transfusion (500 ccm Blut)	39,5	1,3	2,8	1,43	13 „	90
$1^1/_2$ Stunden nachher	46,5	1,6	2,3	1,42	15 „	—
3 „ „	36,8	1,4	2,3	1,26	16 „	96
8 „ „	31,2	1,3	2,8	1,2	13 „	—
18. II. 1926						
33 St. nachher	32,6	1,2	2,4	1,35	17 „	105
19. II. 1926	38,2	1,5	2,2	1,2	10 „	107
22. II. 1926	28,4	1,1	2,5	1,29	15 „	100
24. II. 1926	29,8	1,1	2,2	1,35	7 „	110
1. III. 1926	25,6	0,8	1,2	1,6	20 „	—
3. III. 1926	25,6	0,7	2,0	1,77	23 „	115
4. III. 1926	7 Uhr 2. Transfusion (500 ccm Blut)					
5 Min. nach Vollendung der Transfusion	36,8	1,4	1,4	1,23	8 getüpfelte	67
1 Stunde nachher	36,8	1,4	1,6	1,24	9 „	—
13 „ „						
5. III. 1926	32,6	1,0	0,8	1,52	13 „	80
6. III. 1926	35,4	1,2	1,4	1,47	8 „	—
8. III. 1926	32,6	1,2	2,6	1,32	10 „	100
11. III. 1926	25,6	1,0	1,7	1,17	14 „	100
13. III. 1926	17,3	0,8	2,2	1,08	19 „	115
16. III. 1926	18,7	0,8	1,8	1,16	6 „	115
18. III. 1926	$9^1/_4$ Uhr 3. Transfusion (250 ccm Blut)					
5 Minuten nachher	22,8	0,9	0,9	1,2	5 getüpfelte	80
1 Stunde „	24,2	1,0	1,4	1,2	3 „	79
3 „ „	21,4	1,0	1,6	1,07	3 „	88
10 „ „	22,8	0,9	1,6	1,26	6 „	85
19. III. 1926	18,7	0,8	0,9	1,1	3 „	110

um wiederum etwa 14 Tage nach der 2. Transfusion am 13. III. 1926 einen Wert von 19 getüpfelten Erythrocyten auf 1000 und eine H.R. von 115 zu erreichen. Nach einer 3. Transfusion am 18. III. 1926 konnten wir dann ganz ähnliche Erscheinungen beobachten. Auch in den Fällen 3, 4 und 5 (vgl. Tab. 3, 4 und 5), sowie in den übrigen 10 Fällen konnten wir ganz ähnliche Erscheinungen beobachten. Immer wieder ein starkes Abfallen der H.R. — parallel der Abnahme der vital gefärbten Erythrocyten — nach einer Transfusion und ein allmähliches Ansteigen derselben in etwa 14 Tagen zur ursprünglichen Höhe.

Wie schon erwähnt, halten wir die H.R.-Bestimmung für ein wichtiges differential-diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung der *Biermer*schen Anämie. Es gilt vor allem, immer wieder sie von den *sekundären Anämien*

Tabelle 3.

Name: Frau Wi.

Zeit	Hämoglobin %-horr.	Erythrocyt. in Mill.	Leukocyten in Taus.	Färbe-Index	Vitalfärbung von 1000 Erythrocyten	H.R.
13. II. 1926 vor der Transfusion	25,6	0,8	2,9	1,6	10 getüpfelte	105
Min. nachher (700 ccm Blut)	38,2	1,4	2,1	1,36	—	70
3 St. nachher	46,5	1,6	2,7	1,37	15 getüpfelte	70
18 „ „	45,6	1,5	1,8	1,5	18 „	79
16. II. 1926	39,5	1,5	1,4	1,2	15 „	80
19. II. 1926	34,0	1,1	2,5	1,45	10 „	85
22. II. 1926	39,5	1,9	2,5	1,04	10 „	87
24. II. 1926	35,4	1,5	1,2	1,16	13 „	100
3. III. 1926	40,9	1,5	2,9	1,31	88 „	110
8. III. 1926	39,5	1,3	1,5	1,43	35 „	110
11. III. 1926	40,9	1,2	2,2	1,59	40 „	105
15. III. 1926	39,5	1,6	2,3	1,23	42 „	115
25. III. 1926	46,5	1,4	2,8	1,66	36 „	110

Tabelle 4.

Name: Eh. 13. II. 1926.

Zeit	Hämoglobin %-horr.	Erythrocyt. in Mill.	Leukocyten in Taus.	Färbe-Index	Vitalfärbung von 1000 Erythrocyten	H.R.
vorher 13. II. 1926	46,5	1,7	5,0	1,37	106 getüpfelte	110
Min. nach Vollendung der Bluttransfus. (600 ccm Blut)	63,2	2,0	5,9	1,5	76 „	76
3 St. nachher	67,3	2,5	3,6	1,3	74 „	80
24 „ „ 14. II. 1926	63,2	2,5	8,6	1,22	72 „	95
24. II. 1926	53,4	2,3	3,7	1,14	14 „	90
5. III. 1926	60,4	2,4	3,4	1,25	27 „	95
11. III. 1926	59	2,2	4,2	1,29	34 „	100
22. III. 1926	61,8	2,1	4,4	1,43	28 „	105

bzugrenzen. Von diesen habe ich im ganzen 20 Fälle (vgl. Tab. 6) ntersucht und fand bei 15 von ihnen eine normale, manchmal eine etwas erminderte H.R. Dagegen war sie in 5 Fällen mehr oder minder stark rhöht (2mal bis auf 150!). (Fall 9, 14, 15, 16 und 17.) In allen diesen Fällen handelt es sich um Individuen, die soeben *akute schwere Blut-erluste* durchgemacht hatten. So habe ich z. B. in Fall 9 die H.R.-Bestimmung kurz nach einer starken Hämoptoe und in Fall 14 und 16 ach schweren Magenblutungen vorgenommen. In letzterem Falle

Tabelle 5.

Name: Les., männlich.

Zeit	Hämoglobin %-horr.	Erythrocyt. in Mill.	Leukocyten in Taus.	Färbe-Index	Vitalfärbung von 1000 Erythrocyten	H.R
vorher 6. III. 1926	66,0	2,1	6,5	1,77	44 getüpfelte	75
5 Min. nach der Transfusion (150 ccm Blut)	70,1	2,5	5,5	1,4	34 „	65
3 St. nachher	72,9	2,3	8,9	1,55	44 „	60
24 „ „ 7. III. 1926	67,3	2,4	6,1	1,4	36 „	65
11. III. 1926	68,7	2,0	6,4	1,71	12 „	65
18. III. 1926	53,4	1,9	5,4	1,4	18 „	70
25. III. 1926	56,2	2,1	3,8	1,34	8 „	75
6. IV. 1926	70,1	2,5	5,2	1,4	110 „	70

handelt es sich um einen 21jährigen Mann. Vor 6 Tagen profuse Magen blutungen. Bei der Aufnahme große Blässe. Erythrocyten 2 400 000 Hgl. 54%, F.I. 1,1, Leukocyten 2700. Die H.R. war auf 86 erhöht Nach weiteren 3 Tagen war sie sogar noch auf 93 gestiegen, trotzdem sich der Blutbefund wesentlich gebessert hatte. 3 Wochen später aber war die H.R. mit 55 wieder zur Norm zurückgekehrt. In Fall 1 handelte es sich um eine ganz schwere Glomerulonephritits mit stark blutigem Urin und in Fall 17 um einen septischen Abort mit starkem Blutverlust.

Wodurch ist nun dieser Anstieg der H.R. nach akutem starken Blutverlust bzw. der starke Abfall nach einer Bluttransfusion zu erklären? Können wir vielleicht aus diesem Verhalten Anhalts punkte für die *biologische Bedeutung* normaler oder gesteigerten H.R. gewinnen?

Folgende Überlegungen scheinen hier am Platze: Die H.R. zeigt nach der Transfusion ein auffallendes Parallelgehen mit dem Verhalten der vital getüpfelten Erythrocyten. Diese nun werden allgemein als jugendliche Erythrocyten angesehen, deren vermehrtes Auftreten im peripheren Blut nach *Naegeli* als sicherstes und frühestes Zeichen einer reaktiven Überfunktion des Knochenmarks zu deuten ist. Umgekehrt wird man also aus ihrem Rückgang auf eine Unterfunktion des Knochenmarks schließen müssen, die sich der Körper leisten kann, da ihm durch die Transfusion zunächst genügend funktionsfähiges Blut zugeführt wurde. Da sich die H.R. ganz gleichartig verhält wie die vital gefärbten Erythrocyten, so ergibt sich, daß auch eine vermehrte H. R. auf Überfunktion des Knochenmarks hinweist, daß also das *resistentere Hämoglobin* ein *jugendliches, unreifes Hämoglobin* ist.

Tabelle 6. *Sekundäre Anämien.*

Nr.	Name	Geschlecht	Alter in Jahren	Erythr. in Millionen	Hb. %	F. I.	Leukocyten in Tausend	H.R.	Bemerkungen
1	Ko.	männlich	21	2,4	50,1	1,0	7,8	50	Ulcus ventric.
2	Kr.	„	32	2,9	74,0	1,3	5,6	59	„ „
3	Fa.	weiblich	24	5,6	67,0	0,6	7,1	35	„ „
4	Ha.	männlich	34	4,4	77,1	0,85	13,5	55	Endocard. lenta
5	Th.	weiblich	27	4,2	114	1,04	8,1	57	Chlorose
6	Du.	„	28	3,2	63	1,0	6,3	48	Ulcus ventric.
7	Wi.	„	27	3,7	71,2	0,9	5,8	46	3 Woch. post ab.
8	Ho.	männlich	70	3,8	88,1	1,1	6,2	70	Herz-Insuff.
9	Fr.	„	23	2,8	68	1,2	5,1	74	Hämoptöe
10	Ev.	weiblich	28	4,3	60	0,7	4,3	64	Cholecystitis
11	Nü.	männlich	43	2,9	49,3	0,8	6,6	54	Nephritis
12	Of.	„	34	4,9	75	0,7	6,0	60	Emphysem
13	Ih.	„	26	3,5	57,6	0,82	6,5	66	Ulcus ventric.
14	Ra.	„	31	1,5	12,0	0,4	1,5	150	6 Tage nach starker Magenblutung
15	Ot.	„	31	1,4	20,0	0,7	2,4	98	seit längerer Zeit Blut im Urin
16	Hä.	„	21	2,4	54	1,1	2,7	86	14. 12. Ulcus ventr. vor 6 Tagen starke Magenblutungen v. 2täg. Dauer
				3,2	60,4	0,9	5,2	93	Ders. am 17. 12.
				3,8	70,1	0,9	6,1	55	„ „ 5. 11.
17	Kl.	weiblich	28	3,6	68	0,8	1,9	150	vor 10 Tag. sept. Abort mit starken Blutungen
18	Wü.	„	42	1,8	43	1,2	14,0	55	Glomerulonephr.
19	Se.	„	42	2,6	25	0,5	5,8	63	submucöse Myome
20	Mü.	männlich	43	2,3	31,2	0,67	5,8	60	Hämorrhoidalblutung

Nebenbei sei bemerkt, daß die geschilderten Tatsachen auch einen mittelbaren Rückschluß auf das Schicksal und die Lebensdauer des zugeführten Blutes gestattet. Das Wiedereinsetzen einer stärkeren Knochenmarksfunktion (Zunahme der H.R. und der vital gefärbten Erythrocyten) gibt wohl den Zeitpunkt des Aufbrauchs des zugeführten Blutes etwa nach 8—14 Tagen an.

In den letzten 5 Fällen von sekundärer Anämie mit gesteigerter H.R. waren hämatologisch sonst völlig gesunde Menschen von einem akuten starken Blutverlust getroffen worden, so daß, um den eingetretenen Schaden wieder gutzumachen, die blutbildenden Organe in erhöhte neubildende Tätigkeit treten mußten. In gleicher Situation befinden sich auch bei der perniziösen Anämie diese Organe nämlich überstarker

Aktivität, um den vermehrten Untergang der Erythrocyten auszugleicher
Wie allgemein bekannt, findet man ja in den schweren Fällen der perniziöse
Anämie im Blut massenhaft unreife rote Blutkörperchen; die H.R. ist dem
gemäß wesentlich erhöht. Umgekehrt findet man in den leichten Fällen, d
sich in einer guten Remission befinden, deren Blutbild eine erhebliche reg
nerative Tätigkeit vermissen läßt, eine bedeutende Verlängerung derselbe

Aber mit der Annahme der Steigerung der H.R. infolge der Anwese
heit zahlreicher junger, bzw. unreifer Erythrocyten, ist die Frage d
Bedingtheit der H.R. klinisch noch nicht völlig geklärt. Denn auffalle
derweise fand ich auch bei einigen Individuen, die sich in hohem Seniu
befanden, sonst aber ein ganz normales Blutbild aufwiesen, eine me
oder minder starke Erhöhung der H.R. Es sind also bestimmt no
andere Faktoren bei der Entstehung der erhöhten H.R. des Mensche
mit im Spiele, die zu ergründen neuen Versuchen überlassen bleiben mu

Ich habe dann auch noch meine Untersuchungen auf einige Fäl
von *Leukämie* ausgedehnt und zwar habe ich 3 lymphatische und 4 my
loische Leukämien untersucht. Während von diesen 7 Fällen 4 ei
ganz normale Resistenz zeigten, hatten 3 eine bedeutend erhöhte.

Als Beispiel möchte ich einen Fall von einer akuten lymphatischen Leukäm
anführen: 18jähriger Mann. 24. VI. 1926 Aufnahme in die Klinik. Krankheit
beginn vor etwa 5 Wochen mit großer Schwäche, die allmählich zunahm, da
Kopfschmerzen, Fröste, Ohrensausen. 8 Tage vor der Aufnahme Auftreten ein
Furunkels im Nacken, bei dessen Incision Blutung nicht zum Stehen zu bring
war. Außerdem Blutungen aus Mund und Nase; der Urin bekam ein rotes Au
sehen. Am ganzen Körper zahlreiche Petechien, Gesicht gedunsen, geringe Ödem
an den Beinen. Drüsen am Halse und Inguinaldrüsen vergrößert. Blutborken an de
Lippen, an der Zunge und am Zahnfleisch zahlreiche Ulcera. Lungen und Herz o.
Ein weicher Milztumor ragt etwa 2 Querfinger unter dem Rippenbogen hervor. Nerve
system o. B. Urin dunkelrot, Albumen ++, Sediment: zahlreiche Erythrocyten. *Blu
status:* Hämoglobin 29,8%, Erythrocyten 1 320 000, Färbeindex 1,1, Leukocyte
209 777, davon segmentk. 4%, stabk. 2%, Lymphocyten 79%, Eosinophile 2%, Mon
cyten 3%, Myelo-Eosinophile 1%, Myelo-Neutrophile 1%, Metamyelocyten 4%, *zah
reiche Erythroblasten, Normo-Megaloblasten*, starke Aniso- und Poikilocytose.

In diesem Falle, der nach einem Tage zum Exitus kam, war die H.
auf 185 erhöht. Dagegen war sie in einem ähnlichen Falle fast norma
Soweit sich also aus diesen 7 Fällen ersehen läßt, scheint die H.R.-B
stimmung bei den Leukämien keine bestimmten Werte zu ergebe
Es ist aber natürlich zu vermuten, daß sie auch bei Leukämien von de
Maße der Ausschwemmung unreifer Erythrocyten in die Blutbahn, als
von dem *anämischen* Anteil der Erkrankung, abhängen wird.

Eine weitere diagnostisch wichtige Frage ist die, ob die H.R.-B
stimmung zur Differentialdiagnose zwischen der *Biermer*schen Anämi
und *Carcinomenanämie* und -kachexie zu verwerten ist. Ich habe deshal
die H.R. bei 18 einwandfreien Carcinomen bestimmt und fand in keine
Falle eine wesentliche Erhöhung der H.R.

Ebenso fand ich keine Erhöhung der H.R. bei 2 Fällen von Polyglobulie. Die H.R.-Bestimmung bei Typhus abdominalis ergab keine wesentliche Abneigung von der Norm.

Wenn auch die Akten über das Wesen und die chemischen Vorgänge der H.R. noch lange nicht geschlossen sind, so scheint doch nach dem Vorhergegangenen die H.R.-Bestimmung ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zu sein.

Zusammenfassung: 1. Die H.R. im normalen menschlichen Blut Erwachsener beträgt im Mittel 60,4 Sekunden.

2. Bei 40 Fällen von perniziöser Anämie war sie stets erhöht, im Maximum auf 230. Mit der Progression steigt die H.R., mit der Remission sinkt sie.

3. Die Lebensdauer transfundierter Erythrocyten scheint nach unseren Versuchen ca. 14 Tage zu betragen.

4. Nach akuten starken Blutverlusten tritt auch bei nicht perniziös Anämischen eine vorübergehende Erhöhung der H.R. auf, sonst findet sich bei sekundären Anämien keine Erhöhung der H.R.

5. Es spricht vieles dafür, daß die H.R.-Steigerung von einer Zunahme junger Erythrocyten im Blute abhängt.

6. Bei Carcinomanämie fand ich keine Änderung der H.R.

7. Bei Leukämien ist die H.R. manchmal erhöht, manchmal normal, wahrscheinlich je nach Mitbeteiligung des erythropoetischen Systems.

8. Ein Zusammenhang zwischen der Erythrocytenresistenz gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen und der H.R. ist nicht nachweisbar.

Literatur.

Bischoff, Untersuchungen über die Hämoglobinresistenz des Menschenblutes. Med. Klinik **37**. 1925. — *Bischoff*, Über die Hämoglobinresistenz unter besonderer Berücksichtigung des Säuglingsalters. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **48**. 1925. — *Bischoff* und *Schulte*, Weitere Studien zur Hämoglobinresistenz im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **112**, H. 1—2. — *Brugsch* und *Pappenheim*, Kraus-Brugsch, 8. 1920. — *Fago*, Die Resistenz des Hämoglobins verschiedener Tiere. Inaug.-Diss. Rostock 1925. — *Körber*, Über die Differenzen des Blutfarbstoffes. Inaug.-Diss. Dorpat 1866. — *Krüger, F. v.*, Über die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffes verschiedener Tiere gegen zersetzende Agentien. Zeitschr. f. Biol. **24**. — *Krüger, F. v.*, Vergleichende Untersuchungen über die Resistenz des Hämoglobins verschiedener Tiere. Zeitschr. f. vergl. Physiol. **24**. — *Krüger, F. v.*, Vergleichende Untersuchungen. A. a. O. S. 257. — *May*, These de Paris 1913. — *Magnanini*, zitiert nach *Ziemke*. — *Simmel*, Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**. — *Stedmann*, Med. record **85**, 940. 1914; ref. Folia haematol. **20**. — *Wakulenko*, Zur Frage nach der Zusammensetzung und den Eigenschaften des Nabelvenenblutes im Moment der Geburt. Arb. d. med.-chem. Lab. d. Univ. Tomsk **2** (russisch). — *Zadek*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**. 1922. — *Ziemke*, Über die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffes verschiedener Tiere gegen Alkalien usw. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **22**.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig. — Direktor: Prof. Dr. *Rolly*.)

Über den Eiweißstoffwechsel bei perniziöser Anämie nach Bluttransfusionen.

Von

Prof. Dr. Weicksel.

(Eingegangen am 27. Oktober 1926.)

Der Eiweißstoffwechsel kann nur in Verbindung mit dem Kraftwechsel betrachtet werden. *Norden* war der erste, der nachwies, daß der Eiweißstoffwechsel bei schweren chronischen Anämien nicht vermindert ist, und daß die Anämie als solche den Eiweißbestand des Körpers auch nicht zu gefährden braucht. *Rolly* konnte experimentell zeigen, daß bei den toxischen Anämien fast regelmäßig eine Vermehrung der Oxydationen im Organismus auftritt, trotz beträchtlicher Verminderung des Hämoglobingehaltes. Bei perniziöser Anämie fand *Rolly* erhöhte O_2-Verbrauchswerte. *Zadeck* fand bei dem Knippingschen Apparat in den Vollstadien und Rezidiven der perniziösen Anämie unter Berücksichtigung des Alters, des Körpergewichtes und der Körperlänge regelmäßig eine Steigerung des Grundumsatzes um 20—25%, während dieselben Patienten in der Remission oft normale Werte aufwiesen. Diese Untersuchungen sind insofern von Bedeutung, weil sie deutliche Differenzen im Grundumsatz bei den gleichen Kranken während verschiedener Krankheitsstadien aufweisen. Auch der Eiweißstoffwechsel ist bei perniziöser Anämie oft gesteigert. Aber auch hier ist das derzeitige Krankheitsstadium ausschlaggebend, indem auch hier in der Remission Stickstoffansatz, und im Rezidiv Eiweißzerfall beobachtet wird. *Rosenquist* konnte an einem reichen Material von Botricephalus latus-Anämien vor der Abtreibung des Wurmes vermehrte Stickstoffausscheidung und nach derselben Stickstoffansatz beobachten. Er nimmt an, daß bei der Botriocephalus latus-Anämie und bei der *Biermer*schen Anämie im Rezidiv wenigstens zeitweise ein pathologisch gesteigerter Eiweißzerfall stattfindet, der nicht auf die Anämie als solche, sondern auf die Giftwirkung zu beziehen sei.

Auch nach unsern Beobachtungen, 14 Fälle von perniziöser Anämie konnten wir Stickstoffmehrausscheidung und Stickstoffretention feststellen. Wenn bei der perniziösen Anämie nicht übereinstimmende

Resultate vorliegen, so mag dies wohl zum Teil mit daran liegen, daß die einzelnen Krankheitsstadien nicht zur Genüge berücksichtigt werden: Im Stadium der verstärkten Hämolyse ist Stickstoffgleichgewicht bei p. A. einfach unmöglich, und im Stadium der Remission, z. B. nach einer gut gelungenen Bluttransfusion, ist man manchmal erstaunt, wie schnell die Patienten ins Stickstoffgleichgewicht kommen und sogar eine positive Stickstoffbilanz aufweisen.

Es ist nun nicht immer richtig, die Gesamtstickstoffausscheidung als alleiniges Maß des Eiweißumsatzes anzunehmen. Wir haben deshalb in einigen Fällen nicht bloß den Gesamt-N bestimmt, sondern auch seine einzelnen Bestandteile analysiert. Im allgemeinen genügt ja lediglich die Bestimmung des Harnstoff-N und des Gesamt-N, da man aus dem Verhältnis der beiden einen Rückschluß auf die übrigen Fraktionen, insbesondere den Ammoniak-N, ziehen kann. Bei der perniziösen Anämie aber, wo man eine Vermehrung des endogenen Eiweißstoffwechsels annehmen sollte, ist eine genaue Analysierung der einzelnen N-Faktoren angebracht. Auch hier ist natürlich die Betrachtung der einzelnen Krankheitsstadien wieder wichtig. Die Harnstoff-N-Ausscheidung hängt von der Eiweißzufuhr ab, und so haben wir unsere Patienten immer mit niedrigen Eiweißgaben ernährt. Sie erhielten bei 35 kal. pro Kilo Körpergewicht nie mehr als 1 g Eiweiß pro Kilogramm in Gestalt von Eiereiweiß, Milch und Pflanzeneiweiß. Trotz dieser eiweißarmen Diät schieden unsere Kranken relativ hohe Harnstoff-N-Werte aus, prozentual nie unter 80%. Bei Fall 7 fanden wir Werte von 90%.

Eine Steigerung in der Ausscheidung der endogenen Purinkörper, und eine prozentuale Mehrausscheidung von Harnsäure-N konnten wir nicht feststellen. Die Harnsäureausscheidung hielt sich prozentual vollkommen in normalen Grenzen (1% des Gesamt-N). Nur nach Bluttransfusionen stieg die Harnsäurekurve öfters an, teils als Reizwirkung, teils als Folge der transfundierten abgebauten Leukocyten erklärbar.

Die Ammoniakwerte hielten sich in der Hauptsache an der oberen Grenze der Norm und erreichten nur bei einigen Untersuchungen höhere Werte (10%).

Die Kreatininausscheidung schien bei unseren Fällen etwas erhöht zu sein, so fanden wir nach dem Kreatininkoeffizienten nach *Shaffer* Werte von 0,8—1,0 g pro die, bei Patienten im Gewicht von 50—60 kg, prozentual war die Kreatinausscheidung dagegen nicht erhöht (etwa 3% des Gesamt-N). Auch fanden wir, wenigstens bei allen schwereren perniziösen Anämien eine Kratinausscheidung von 0,03—0,05 g pro die. Bei der Bewertung der colorimetrischen Kreatininuntersuchungen nach Folin muß man aber sehr vorsichtig sein, da alle colorimetrischen Untersuchungen von subjektiven Eindrücken abhängen, und wenn man den Urin nicht ganz frisch untersucht, so bildet sich bekanntlich aus Kreatinin

Kreatin zurück und man bekommt dann falsche Resultate. Immerhin glaube ich, daß der regelmäßige Nachweis von Kreatin bei unseren Fällen zu verwerten ist.

Die Gesamtschwefelausscheidung war in den meisten untersuchten Fällen relativ hoch, trotz der niedrigen Eiweißzufuhr. Wir fanden Werte von durchschnittlich 3 g pro die, selten weniger. Insbesondere fiel uns die relativ hohe Neutralschwefelausscheidung auf, die nicht wie normal etwa 5% des Gesamtschwefels betrug, sondern wir fanden durchschnittliche Werte von 10%, teilweise sogar noch etwas höhere.

Da wir bei der perniziösen Anämie insbesondere im Rezidivstadium stets negative Stickstoffbilanzen haben bei hohen Harnstoff-N-Werten, trotz geringer Eiweißzufuhr, so kann man aus diesen Resultaten den Schluß ziehen, daß Eiweiß in vermehrter Menge im Organismus zersetzt wird, und da wir dem Organismus immerhin die nötige Eiweißmenge zum Stickstoffgleichgewicht zuführten, so muß ein Teil des ausgeschiedenen Stickstoffes vom Organeiweiß stammen, also toxisches Eiweiß sein. Auch der endogene Eiweißstoffwechsel scheint bei perniziösen Anämien erhöht zu sein, was man aus den relativ hohen Kreatinin- und insbesondere den Neutralschwefelwerten schließen kann.

Es wurden nun bei einer Reihe von perniziösen Fällen Bluttransfusionen vorgenommen, und die Stickstoffausscheidung nach der Transfusion weiter verfolgt. Die Patienten wurden wieder im niederen Stickstoffgleichgewicht gehalten, soweit dies möglich war, bei ihrer ursprünglichen Diät von Milch, Ei, Kartoffel, Butter, Mehl und Weißbrot; sodann wurde ihnen intravenös bzw. intramuskulär eine bestimmte Menge Blut transfundiert.

Es mögen kurz die einzelnen Fälle aufgeführt werden:

1. 40jährige Patientin wurde am 22. V. 1925 transfundiert. Die Transfusion konnte keine Remissionen erzwingen. Die schon vor der Transfusion bestehende Hämolyse blieb unverändert; die transfundierte Blut-(N)-Menge wurde innerhalb von 6 Tagen wieder ausgeschieden, die Patientin kam nicht in eine positive N-Bilanz.

2. 52jähriger Patient, dem am 17. XI. 1925 40 ccm Blut intramuskulär injiziert wurden. Die Stickstoffbilanz war hier vor der Injektion wenig negativ, nach der Injektion zeitweise positiv. Der Patient befand sich schon vor der Injektion im Beginne der Remission, wofür die günstigen Leukocyten- und Thrombocytenwerte und die negativen Bilirubinwerte sprachen. Der Patient kam die letzten Tage ins Stickstoffgleichgewicht und wurde wesentlich gebessert entlassen.

3. Sekundäranämie: 35jähriger Patient, dem am 14. XII. 1925 500 ccm Blut intravenös injiziert werden. Von dem transfundierten 15 g Blut-N werden innerhalb von 5 Tagen nur 8,15 g im Urin wieder ausgeschieden, der übrige Blut-N bleibt retiniert. Die nächsten 5 Tage wird die N-Bilanz positiv.

4. Perniziöse Anämie: Patient ist 40 Jahre alt und vor $1^1/_2$ Jahr entmilzt worden. Er bietet das typische Blutbild mit reichlich Jollykörper und Normoblasten. Eine am 19. I. 1926 vorgenommene intramuskuläre Injektion von 35 ccm Blut erzwingt keine Remissionen, und Patient kommt nicht ins Stickstoffgleichgewicht.

5. 65jähriger Patient. Diagnose: Carcinomanämie. Aus äußern Gründen können am 30. IV. 1926 nur 100 ccm Blut intravenös transfundiert werden. Die Stickstoffbilanz bleibt trotz der transfundierten 3 g Blut-N negativ, und Patient wird unverändert entlassen.

6. Perniziöse Anämie von 54 Jahren. Die Stickstoffbilanz ist negativ und wird auch durch eine am 11. V. 1926 vorgenommene Transfusion von 20 ccm Blut (intramuskulär) nicht geändert. Eine Remission wird nicht erzwungen, und Patient wird unverändert entlassen.

7. Perniziöse Anämie: Patient von 50 Jahren. Die Stickstoffbilanz ist negativ. Am 5. VI. 1926 werden 750 ccm Blut = 22,5 g Blut-N transfundiert. Innerhalb von 12 Tagen werden 25,5 g N durch den Urin mehr ausgeschieden als Nahrungs-N eingenommen. Die N-Bilanz bleibt nach Abzug der transfundierten Blut-N noch stark negativ. Es ist also durch die Transfusion keine Remission erzwungen. Patient wird unverändert entlassen.

8. 53jährige Frau (perniziöse Anämie). Patientin befindet sich bereits zu Beginn der Behandlung in einer Remission (siehe weißes Blutbild). Am 2. VII. 1926 werden 650 ccm Blut = 20,1 g Blut-N, transfundiert. Innerhalb von 6 Tagen werden 14 g N im Urin mehr ausgeschieden als Nahrungs-N eingenommen. Von den 20 g sind also 6 g retiniert worden. Die Stickstoffbilanz ist nach Abzug der transfundierten 20 g Blut-N schwach positiv. Die Patientin hat sich durch die Transfusion weiter gebessert, wie die Leukocyten- und Thrombocyten- und die negativen Bilirubinwerte weiter beweisen. Patientin wird im Stadium der Remission gebessert entlassen.

Aus diesen Versuchen sehen wir, daß die Versuchsresultate nicht miteinander übereinstimmen. Bei Fall 3 handelt es sich um eine sekundäre Blutungsanämie. Hier finden wir, daß von dem transfundierten Blut-N nur etwa die Hälfte (8,1 g N) im Urin wiedererscheint, während die Stickstoffausscheidung die nächsten Tage positiv wird. Die fehlenden 7 g N müssen also im Körper retiniert worden sein. Wenn man nun annimmt, daß das ausgeschiedene Mehr an Stickstoff im Urin nur von dem Abbau des transfundierten Blutes herrührt, so kann man glauben, daß der übrige Teil des Spenderblutes im Körper des Empfängers zurückgehalten und wahrscheinlich als lebendiges Blut übernommen worden ist.

Wie ich schon auf Grund meiner früheren Beobachtungen betont habe, stehen Transfusion und erhöhte N-Ausscheidung in ursächlichem Zusammenhang. Es ist aber, insbesondere bei der perniziösen Anämie, sehr schwer zu entscheiden, welche Vorgänge es sind, die diese N-Mehrausscheidungen bedingen. Bei einer sekundären Blutungsanämie ist es mehr als verständlich, daß hier der Organismus gern gesundes Blut als lebendige Substanz übernimmt, um ihm einen Teil des fehlenden Blutes zu ersetzen. Und so sind wohl heute auch die meisten Forscher der Ansicht, daß bei Blutungsanämien wenigstens ein Teil der transfundierten Blutkörperchen übernommen wird. Viel schwerer zu entscheiden ist die Frage bei der perniziösen Anämie, da wir nicht wissen, ob z. B. die Stickstoffmehrausschwemmung im Urin von abgebautem transfundierten Blut oder von zerstörtem toxischem Organeiweiß herrührt. Die Stuhl-

N-Werte sind bei perniziöser Anämie auch oft hoch wegen ungenügender Resorption des Nahrungseiweißes. Daß wir aber bei der perniziösen Anämie eine toxische Noxe haben, welche nicht nur das Blut angreift, sondern auch den Organeiweißbestand, darüber haben uns die eingehenden Untersuchungen von *Rosenquist* aufgeklärt.

Nach meiner Ansicht muß man auch bei der Transfusionstherapie der perniziösen Anämie immer unterscheiden, in welchem Stadium der Kranke transfundiert wird. Es ist nicht gleichgültig, ob ich eine Transfusion in einer beginnenden Remission ausführe oder auf der Höhe des Rezidivs. In der Remission ist die toxische Noxe in ihrer Wirkung sehr abgeschwächt, die Hämolyse läßt nach, und der Organismus geht jetzt sehr haushälterisch mit seinem Organeiweiß um, er sucht wieder Eiweiß anzusetzen und aufzubauen, nachdem sich die Regenerationskraft des schwer geschädigten Organismus erholt hat. Wenn ich in dieser Zeit transfundiere, wird der gesunde Organismus versuchen, einen Teil des transfundierten Blutes sich zu erhalten. Dadurch kann er seine Blutbildungsorgane vorübergehend schonen und die beginnende Remission kann zu einer kompletten werden, so z. B. Fall 8.

Wenn man andererseits eine Transfusion auf der Höhe des Rezidivs ausführt, wo durch das Toxin Blutkörperchen und Organeiweiß stark geschädigt werden, wo die Blutbildungsorgane in ihrer Funktion stark darniederliegen, dann wird eine Transfusion nicht den erhofften Erfolg haben. Das transfundierte Blut wird nicht nur restlos wieder ausgestoßen, sondern durch den Reiz der abgebauten Erythrocyten wird zugleich noch zersetztes Eiweiß vermehrt ausgeschieden und der Organismus verliert trotz der Transfusion an Gewicht (s. Fall 7).

Die Frage nun, wieviel von dem transfundierten Blut bei perniziöser Anämie im allgemeinen aufgenommen wird und wieviel von dem Blut-N im Urin wiedererscheint, diese Frage läßt sich durch einfache Stickstoffanalysen nicht klären. Laufende quantitative Urobilinbestimmungen im Stuhl wurden allerdings nicht vorgenommen, da die Resultate noch zu unsicher sind. Immerhin können wir aus unsern Versuchen folgendes entnehmen: Wenn sofort nach einer Transfusion alle fremden Blutkörperchen in Leber und Milz niedergeschlagen würden, dürfte man sie bei der Zählung der Erythrocyten auch nicht erfassen. Nehme ich z. B. bei einem 55 kg schweren Patienten eine Blutmenge von 5 l an mit einer Erythrocytenzahl von $2^1/_2$ Millionen pro cmm und transfundiere ich 500 ccm gesundes Blut mit einer Erythrocytenzahl von 5 Millionen, so müßte man sofort nach der Transfusion einen Zuwachs der Erythrocyten um 20% haben, also eine Vermehrung im Kubikmillimeter von $2^1/_2$ auf 3 Millionen. Tatsächlich haben wir dieses Resultat öfters gehabt. Dabei rechne ich Zählfehler bei 3maliger Zählung 5% ein. Wenn nun nach der Transfusion die Urin-N-Kurve ansteigt, und die Erythrocytenkurve noch

nicht abfällt, so kann die N-Mehrausscheidung durch das im Plasma gelöste Eiweiß bedingt sein, welches wahrscheinlich rascher ausgeschieden wird als das Eiweiß der Blutkörperchen; fallen die Erythrocytenwerte gleich, so kann die N-Ausscheidung von einem Teil der abgebauten Erythrocyten stammen.

Fall 1. (Thiele, Elsa, 40 J.). Perniz. Anämie.

Datum	Gew. kg	Temp.	N Einnahme g	N Ausgabe g	Erythrocyten (Million.)	Leukocyten (Tausend)	Bemerkungen
21. V. 25	51	37,5	6,0	6,42	0,96	2,3	Urobilin ++ } im Urin. Urobilinogen ++ }
22. V. 25	 —	38	7,0	5,73	1,10 (aute) 1,60 (post)	Transf. „	9 Uhr Transf. von 450 ccm Blut intravenös.
23. V. 25	—	38,6	7,0	7,81	1,40	2,1	—
24. V. 25	—	38,2	7,2	11,53	—	—	—
25. V. 25	50,5	37,5	7,2	9,82	1,30	1,7	Direkte Diazoreakt. = 0,0 indirekte Diazoreakt. ++
26. V. 25	—	37,8	7,2	11,70	1,20	1,6	—
27. V. 25	—	37,2	7,2	9,08	1,10	1,5	Bilirubin im Ser. 0,009 mg
28. V. 25	—	37,1	7,2	8,47	1,20	1,9	Urobilin +++
29. V. 25	—	37,1	7,2	6,77	1,30	1,8	Urobilinogen +++
30. V. 25	50	37,4	7,2	7,35	1,10	2,4	Bilirubin im Ser. 0,0087 mg Befinden unverändert

Datum	N Einnahme g	N Ausgabe im Urin g	N Ausgabe im Kot g	Gesamt-N g	Bilanz	N Einnahme	N Ausgabe im Urin	N-Mehrausgabe im Urin
21. V. 26	6,0	4,85	1,57	6,42	— 0,42	—	—	—
22. V. 26	7,0	$^1/_2$9 Uhr Bluttransf. 450 ccm Blut = 13,5 g N				—	—	—
	7,0	5,73	—	5,73	+ 1,26	—	—	—
23. V. 26	7,2	6,72	1,08	7,81	— 0,61	7,2	6,72	+ 0,47
24. V. 26	7,2	11,53	—	11,53	— 4,33	7,2	11,53	— 4,33
25. V. 26	7,2	9,82	—	9,82	— 2,62	7,2	9,82	— 2,62
26. V. 26	7,2	10,37	1,32	11,70	— 4,50	7,2	10,37	— 3,17
27. V. 26	7,2	7,93	1,14	9,08	— 1,88	7,2	7,93	— 0,73
28. V. 26	7,2	7,63	0,83	8,47	— 1,27	7,2	7,63	— 0,43
29. V. 26	7,2	6,77	—	6,77	+ 0,22	7,2	6,77	+ 0,22
30. V. 26	7,2	6,21	1,14	7,35	— 0,13	7,2	6,21	+ 0,99
					— 13,93 g Blut-N + 13,5 Bilanz — 0,43	Transf. v. 13,5 g Blut-N	N-Ausg. – 9,81 (im Urin) retiniert = 3,65 g	

Fall 2. (Herr Gr. 52 J.). Perniz. Anämie.

Datum	Gewicht	Temperatur	N Einnahme g	N Ausgabe g	N Bilanz	Harnsäure g	Ges.-S. g	Neutral-S g	Erythrocyten	Leukocyten	Bemerkungen
14. XI. 25	57,3	36,5	7,36	6,24	+ 1,12	0,26	—	—	2700000	5200	F. J. 1,1
15. XI. 25	—	36,6	7,30	8,80	— 1,50	0,34	1,97	0,225	—	—	Bilirubin im Serum, quantitativ nicht nachweisbar.
16. XI. 25	—	36,4	7,30	7,97	— 0,57	0,22	1,66	0,363	—	—	—
17. XI. 25	—	36,2	7,40	7,64	— 0,24	0,18	1,84	0,354	—	—	*Injektion v. 40 ccm Blut intramuskulär* (1 Uhr mittags).
18. XI. 25	—	36,6	7,36	6,67	+ 0,59	0,18	1,4	0,34	—	—	—
19. XI. 25	57,4	36,5	7,36	8,39	— 1,03	0,23	1,96	0,50	2900000	7000	Thrombocyten 148250.
20. XI. 25	—	36,4	7,36	7,12	+ 0,24	0,12	1,49	0,22	—	—	—
21. XI. 25	—	36,7	7,36	7,23	+ 0,13	0,11	1,66	0,42	—	—	*Injektion von 10 ccm perniziösem Blut intramuskulär* (1 Uhr mittags).
22. XI. 25	—	36,5	7,36	7,18	+ 0,18	0,1	1,41	0,31	2900000	6800	—
23. XI. 25	—	36,4	7,36	7,79	— 0,43	0,18	1,60	0,41	—	—	Thrombocyten 151500.
24. XI. 25	—	36,9	7,36	8,56	— 1,20	0,22	2,00	0,37	—	—	Bilirubin im Serum negativ.
25. XI. 25	—	36,6	7,36	7,77	— 0,41	0,22	1,59	0,41	—	—	—
26. XI. 26	57,9	36,5	7,36	6,93	+ 0,43	0,19	1,4	0,40	3400000	7000	Thrombocyten 162500.
27. XI. 26	—	36,4	7,50	7,14	+ 0,36	0,20	1,4	0,39	—	—	F. J. 1,06.
				Bilanz	— 2,34						

Fall 3. (Kurt Bulich, 35 J.). Sekundäre Anämie.

Datum	N Einnahme g	N Ausgabe (Urin) g	N Ausgabe (Kot) g	N Ges.-N g	Bilanz g	N Einnahme g	N Ausgabe (Urin) g	Mehrausscheidung im Urin g	
hr vorm.									
XII. 25	8,1	7,17	0,79	7,96	+ 0,13	—	—	—	—
XII. 25	8,1	6,60	1,24	7,84	+ 0,26	—	—	—	—
XII. 25	8,1	7,44	0,75	8,20	— 0,10	—	—	—	—
XII. 25	9 Uhr vorm. Bluttransf. von 500 ccm Blut = 15 g N								
XII. 25	8,1	10,66	0,57	11,24	— 3,14	8,1	10,66	— 2,56	—
XII. 25	8,1	9,97	0,30	10,27	— 2,17	8,1	9,97	— 1,87	—
XII. 25	8,1	8,23	0,79	9,02	— 0,92	8,1	8,23	— 0,13	—
XII. 25	8,1	10,23	1,22	11,45	— 3,35	8,1	10,23	— 2,13	—
XII. 25	8,1	9,56	0,86	10,43	— 2,33	8,1	9,56	— 1,46	—
XII. 25	8,80	8,69	0,22	8,91	— 0,11	8,80	8,69	+ 0,11	— 8,15
XII. 25	8,80	8,32	0,86	9,18	— 0,38	8,80	8,32	+ 0,48	—
XII. 25	8,90	7,69	0,44	8,13	+ 0,77	8,90	7,69	+ 1,21	—
XII. 25	9,00	7,33	0,8	8,22	+ 0,78	9,00	7,33	+ 1,67	—
XII. 25	9,00	7,42	1,4	8,84	+ 0,16	9,00	7,42	+ 1,58	—
				Ges.-N.	— 10,69		Von 15 g Blut-N werden nur 8,15 im Urin wieder ausgeschieden.		
				Blut-N (Einfuhr)	+ 15				
				Bilanz:	+ 4,31				

Datum	Gew.	Temp.	N Einnahme g	N Ausgabe g	N Harnsäure g	Ges.-S. g	Neutral-S. g	Erythrocyten Mill.	Leukocyten Tausend	Bemerkungen
II. 25	56,5	37,0	8,1	7,96	0,203	2,62	0,26	4,50	—	
II. 25	—	37,0	8,1	7,84	0,17	2,78	0,33	—	—	
II. 25	—	36,9	8,1	8,20	0,15	1,89	0,26	4,90	8,7 (ante)	9 Uhr vorm. Transf. von 500 ccm Blut intravenös.
								5,50	10,8 (post) F. J. = 0,61	
II. 25	—	37,8	8,1	11,24	0,25	3,17	0,39	—	Thrombocyten = 1470000	
II. 25	—	37,4	8,1	10,27	0,20	3,26	0,62	—		
II. 25	56,9	37,1	8,1	9,02	0,14	2,35	0,45	—		
II. 25	—	36,9	8,1	11,45	0,26	2,60	0,46	—		
II. 25	—	36,6	8,1	10,43	0,18	2,70	0,46	5,70	8,0	
II. 25	—	36,7	8,80	8,91	0,13	3,16	0,38	—	F. J. = 0,66	
II. 25	—	36,8	8,80	9,18	0,17	2,81	0,29	—		
II. 25	57,2	36,6	8,90	8,13	0,10	2,91	0,26	—		
II. 25	—	36,6	9,00	8,22	0,08	3,01	0,30	—		
II. 25	57,3	36,5	9,00	8,84	—	—	—	5,60	7,0 F. J. = 0,68	Wohlbefinden.

Fall 4. (Herr Br., 40 J.) Perniz. Anämie. Vor $1^1/_2$ Jahren entmilzt.

Datum	Gew. Kilo	Temp.	N Einnahme g	N Ausgabe g	Ammoniak-N g	Harnsäure-N g	Kreatinin-N g	Ges.-S g	Neutral-S g	Erythrocyten Million.	Leukocyten Tausend	Bemer
14. I. 26	60	36,4	6,40	7,70	0,09	0,08	0,33	2,05	0,91	2,20	2,8 F. J. = 1,32	Jolly +
15. I. 26	—	36,8	6,40	8,37	0,12	0,06	0,34	1,76	0,63	—	—	Viel N bla
16. I. 26	—	36,9	6,40	8,66	0,12	0,11	0,34	2,17	0,54	—	—	Bilirub. quantita nachw
17. I. 26	—	36,8	6,40	8,46	0,14	0,10	0,33	1,992	0,44	—	—	–
18. I. 26	—	36,7	8,63	7,06	0,22	0,08	0,35	1,917	0,54	—	—	–
19. I. 26	—	36,9	8,63	6,92	0,13	0,08	0,40	2,065	0,78	—	—	*12 Uhr tramusk v. 35 c*
20. I. 26	—	36,8	8,63	9,88	0,19	0,11	0,35	2,215	0,41	2,50	4,8 F. J. = 1,28	–
21. I. 26	—	36,8	8,63	8,88	0,28	0,08	0,30	2,458	0,42	—	—	Viel körperc
22. I. 26	—	36,7	8,63	10,06	0,44	0,13	0,36	2,320	0,60	—	—	Normo Blutpl
23. I. 26	60	36,6	8,63	8,43	0,31	0,08	0,34	1,950	0,46	2,50	4,9 F. J. = 1,35	= 12 Befind.

Datum	N Einnahme g	N Ausgabe (Urin) g	N Ausgabe (Kot) g	Gesamt-N g	Bilanz g
14. I. 26	6,40	4,60	3,10	7,70	— 1,30
15. I. 26	6,40	5,82	2,55	8,37	— 1,97
16. I. 26	6,40	6,11	2,55	8,66	— 2,26
17. I. 26	6,40	6,93	1,53	8,46	— 2,06
18. I. 26	8,63	5,53	1,53	7,06	+ 1,56
19. I. 26	4 Uhr nachm. intramuskuläre Injektion von 35 ccm Blut				
—	8,63	5,39	1,53	6,92	+ 1,71
20. I. 26	8,63	7,02	2,85	9,88	— 1,25
21. I. 26	8,63	7,23	2,64	9,88	— 1,25
22. I. 62	8,63	8,03	2,03	10,06	— 1,43
23. I. 26	8,63	5,23	3,20	8,43	+ 0,19
				Bilanz:	— 2,03

Fall 5. (Herr E., 65 J.) Ca-Anämie.

Datum	Gewicht	Temperatur	N Einnahme g	N Ausgabe g	Bilanz g	Erythrocyten Million.	Leukocyten Tausend	Bemerkungen
26. IV. 26	61,6	36,4	7,80	8,40	—	3,10	10,1	F. J. = 0,56
28. IV. 26	—	36,4	7,80	8,31	—	—	—	—
29. IV. 26	—	36,4	7,80	8,06	—	—	—	—
30. IV. 26	61	39,6	7,50	5,82	—	3,30	—	*8 Uhr vorm. Bluttransfus. v. 100 ccm = intravenös.*
1. V. 26	—	37,2	7,80	10,15	— 2,35	3,30	13,0	F. J = 0,64
2. V. 26	—	36,8	7,80	9,74	— 1,94	—	—	Ges.-N. im Blute = 1,7 %
3. V. 26	—	36,5	8	8,94	— 0,94	—	—	—
4. V. 26	60,9	36,4	8	9,30	— 1,30	3,20	7,6	F. J. = 0,57
5. V. 26	—	36,7	8	8,45	— 0,45	—	—	Ges.-N. im Blute = 1,6 %
6. V. 26	60,8	36,4	8	8,91	— 0,91	3,10	6,9	F. J. = 0,56
30. IV.:	Transfusion von 100 g Blut = 3 g N				— 7,89 (N Ausg.) + 3 g (Blut-N)	Befinden schlechter		
					Bilanz: — 4,89			

Fall 6. (Frau Werner, 54 J.) Perniz. Anämie.

Datum	N Einahme g	N Ausgabe (Urin) g	N Ausgabe (Kot) g	Gesamt-N g	Bilanz g
10. V. 26	6,5	3,98	3,30	7,29	— 0,79
11. V. 26	5 Uhr nachmittags 20 ccm Blutinjektion (intramuskulär)				
	6,5	3,18	2,86	6,05	+ 0,44
12. V. 26	6,5	4,31	3,69	8,01	— 1,51
13. V. 26	6,5	7,08	3,78	10,87	— 4,37
14. V. 26	6,5	5,64	2,15	8,80	— 2,30
15. V. 26	6,5	4,64	2,29	6,94	— 0,44
16. V. 26	6,5	6,91	4,01	10,93	— 4,43
17. V. 26	6,5	5,02	2,34	7,37	— 0,87
18. V. 26	6,5	5,46	2,75	8,21	— 1,71
				Bilanz	— 14,44

Fall 6. (Frau W., 54 J.). Perniz. Anämie.

Datum	Gewicht kg	Temperatur	N Einnahme g	N Ausgabe g	Harnstoff-N g	Ammoniak-N g	Harnsäure-N g	Amino-N g	Kreatinin-N g	Ges.-S g	Neutral-S g	Erythrocyten Million	Leukocyten Tausend	Bemerkungen
4. V. 26	48,3	36,4	6,5	7,29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5. V. 26	—	36,5	6,5	8,46	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6. V. 26	—	36,4	6,5	6,30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7. V. 26	—	36,5	6,5	7,78	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8. V. 26	48	36,4	6,5	6,90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9. V. 26	—	36,3	6,5	7,44	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10. V. 26	—	36,2	6,5	7,29	3,61	0,18	0,13	0,15	0,25	1,03	0,27	1,80	1,2	F. J. = 1,5
11. V. 26	—	36,8	6,5	6,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*5 Uhr nachm. intramuskuläre Injektion v. 20 ccm Blut.*
12. V. 26	47,5	37,1	6,5	8,01	4,20	0,13	0,07	0,05	0,29	1,24	0,32	2,50	2,2	—
13. V. 26	—	36,9	6,5	10,87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	F. J. = 1,42
14. V. 26	—	36,8	6,5	8,80	5,30	0,27	0,13	0,29	0,28	1,68	0,46	—	—	—
15. V. 26	—	36,6	6,5	6,94	4,21	0,19	0,20	0,20	0,25	1,85	0,89	—	—	—
16. V. 26	—	36,5	6,5	10,91	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17. V. 26	—	36,4	6,5	7,37	4,11	0,14	0,19	0,25	0,25	1,71	0,73	—	—	—
18. V. 26	—	36,5	6,5	8,21	4,47	0,21	0,14	0,21	0,21	1,63	0,63	2,40	2,5	F. J. = 1,39
20. V. 26	47,5	36,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—			Verschlechterung.

Fall 7. (Pat. M., 50 J.). Perniz. Anämie.

Datum	Gewicht	Temperatur	N Einnahme	N Ausgabe	N Harnstoff	N Ammoniak	N Harnsäure	Amino-N	Kreatinin-N	Ges.-S.	Neutral-S.	Erythrocyten	Leukocyten	Bemerkungen
	kg		g	g	g	g	g	g	g	g	g	Million	Tausend	
2. VI. 26	51,9	37,1	8,24	10,98	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. VI. 26	—	37,1	8,24	9,77	7,06	0,55	0,059	0,17	0,34	2,624	0,514	2,90	4,4	F. J. = 1,19
4. VI. 26	—	37,0	8,24	8,72	9,21	0,78	0,09	0,13	0,29	2,139	0,45	3,10	vor Transfusion	Transfusion von
5. VI. 26	—	37,2	7,50	12,44	8,12	1,25	0,09	0,15	0,36	2,32	0,56	3,48	2 Std. post Transf.	750 ccm Blut
6. VI. 26	—	38,8	7,50	9,78	9,01	0,33	0,08	0,10	0,36	3,17	0,87	3,25	6,1	F. J. = 1,21
7. VI. 26	—	37,5	7,50	12,78	10,38	0,51	0,09	0,32	0,40	5,25	0,97	—	—	—
8. VI. 26	—	37,0	7,50	13,11	9,95	0,93	0,11	0,07	0,31	3,90	0,67	2,60	5,2	F. J. = 1,31
9. VI. 26	—	36,6	7,50	10,42	9,04	0,61	0,12	0,25	0,29	2,69	0,52	—	—	—
10. VI. 26	—	36,8	7,50	11,66	10,04	0,44	0,11	0,29	0,39	2,47	0,43	—	—	—
11. VI. 26	51,7	36,7	7,50	10,36	10,64	0,51	0,11	0,35	0,26	2,57	0,43	2,50	4,5	F. J. = 1,12
12. VI. 26	—	36,9	8,20	10,18	9,32	0,46	0,13	0,31	0,40	2,30	0,40	—	—	—
13. VI. 26	—	37,3	9,10	10,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14. VI. 26	—	37,9	9,10	11,89	10,41	0,41	0,10	0,34	0,34	3,28	0,69	—	—	—
15. VI. 26	50,6	37,4	9,10	10,64	10,86	0,27	0,10	0,25	0,38	3,29	0,53	2,40	4,1	F. J. = 1,53
16. VI. 26	—	37,4	9,10	10,97	11,05	0,43	0,08	0,36	0,37	2,97	0,50	—	—	Bilirubin im Blut 0,01 mg
17. VI. 26	50,5	37,1	9,10	10,32	11,30	0,37	0,13	0,29	0,36	2,71	0,41	2,20	3,5	F. J. = 1,47
												Verschlechterung		

Fall 7. (Pat. M., 50 J.). Perniz. Anämie.

Datum	N Einnahme g	N Ausgabe (Urin) g	N Ausgabe (Kot) g	Ges.-N g	Bilanz g	N Einnahme g	N Ausgabe (Urin) g	Mehrausscheidung im Urin
2. VI. 26	8,24	9,97	1,01	10,98	— 2,76	—	—	—
3. VI. 26	8,24	8,76	1,01	9,77	— 1,53	—	—	—
4. VI. 26	8,24	8,58	0,13	8,72	— 0,48	—	—	—
5. VI. 26	7,50	9,03	1,41	10,44	— 2,94	—	—	—
11 Uhr vormittags Bluttransfusion von 750 ccm Blut = 22,5 g N								
6. VI. 26	7,50	9,78	—	9,78	— 2,28	7,50	9,78	— 2,28
7. VI. 26	7,50	11,08	1,69	12,78	— 5,28	7,50	11,08	— 3,58
8. VI. 26	7,50	12,03	1,07	13,11	— 5,61	7,50	12,03	— 4,53
9. VI. 26	7,50	10,23	0,19	10,42	— 2,92	7,50	10,23	— 2,73
10. VI. 26	7,50	10,68	0,97	11,66	— 4,11	7,50	10,68	— 3,18
11. VI. 26	7,50	9,38	0,97	10,36	— 2,86	7,50	9,38	— 1,88
12. VI. 26	8,20	9,25	0,93	10,18	— 1,98	8,20	9,25	— 1,05
13. VI. 26	9,10	10,05	—	10,05	— 0,95	9,10	10,05	— 0,95
14. VI. 26	9,10	11,55	0,34	11,89	— 2,78	9,10	11,55	— 2,45
15. VI. 26	9,10	10,05	0,58	10,64	— 1,54	9,10	10,05	— 0,95
16. VI. 26	9,10	10,28	0,68	10,97	— 1,87	9,10	10,28	— 1,18
17. VI. 26	9,10	9,87	0,44	10,32	— 1,22	9,10	9,87	— 0,77
					— 33,40			— 25,53
					+ 22,5 Blut-N	(Transfundiert 22,5 Blut-N)		+ 22,5 (Blut-N)
							Bilanz:	— 3,03

Fall 8. (Frau M., 53 J.) Perniz. Anämie.

Datum	Gewicht	Temperatur	N Einnahme	N Ausgabe	Harnstoff-N	Ammoniak-N	Harnsäure-N	Amino-N	Kreatinin-N	Ges.-S.	Neutral-S.	Ester SO_3	Erythrocyten	Leukocyten	Bemerkungen
	kg		g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	Million.	Tausend	
28. VI. 26	55	36,8°	7,15	14,07	—	—	—	—	—	—	—	—	2,51	6,2	F. J. = 1,37
29. VI. 26	—	36,5	7,15	7,87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Ges.-N im Blut = 2,02 %.
30. VI. 26	—	36,5	7,15	7,16	6,91	1,09	0,06	0,18	0,25	1,65	0,23	0,07	2,46	6,1	F. J. = 1,32
1. VII. 26	—	36,6	7,15	6,90	3,94	0,28	0,06	0,07	0,14	1,15	0,19	0,05	—	—	Bilirubin im Serum nicht nachweisbar.
2. VII. 26	—	36,9	7,15	8,68	7,51	0,40	0,08	0,12	0,25	1,95	0,21	0,15	2,50 3,07	vor der Transf. nach der Transf.	*Transfusion von 650 ccm Blut intravenös, 11 U. v.*
3. VII. 26	54,5	37,9	7,15	16,06	10,35	0,49	0,12	0,15	0,26	2,86	0,51	0,18	2,90	F. J. = 1,18	Ges.-N im Blut = 2,57 %.
4. VII. 26	—	37,4	7,15	13,60	11,87	0,32	0,06	0,21	0,23	3,28	0,71	0,21	—	—	—
5. VII. 26	—	37,1	7,15	10,69	9,09	0,36	0,12	0,24	0,25	2,18	0,28	0,12	2,70	7,2	F. J. = 1,21
6. VII. 26	—	36,9	7,15	7,14	6,20	0,32	0,07	0,19	0,32	2,20	0,30	0,15	—	—	—
7. VII. 26	—	37,0	7,15	8,49	10,43	0,33	0,11	0,20	0,38	2,19	0,21	0,18	2,80	F. J. = 1,25	—
8. VII. 26	—	37,1	7,15	9,78	7,04	0,25	0,07	0,19	0,20	2,22	0,19	0,17	—	—	Bilirubin im Serum nicht nachweisbar.
9. VII. 26	—	36,8	7,15	5,89	5,27	0,28	0,04	0,21	0,16	2,21	0,23	0,12	—	—	Ges.-N im Blut = 2,19 %.
10. VII. 26	54,9	36,9	7,15	7,88	7,46	0,22	0,08	0,09	0,28	2,05	0,21	0,16	2,90	7,4	F. J. = 1,14 Thrombocyten: 143000. Remission.

Fall 8. (Frau Müller, Luise, 53 J.). Perniz. Anämie.

Datum	N Einnahme g	N Ausgabe (Urin) g	N Ausgabe (Kot) g	Gesamt-N g	Bilanz g	Datum	N Einnahme g	N Ausgabe (Urin) g	N Mehrausscheidung im Urin g
28. VI. 26	7,15	12,82	1,24	14,07	— 6,92	—	—	—	—
29. VI. 26	7,15	7,87	—	7,87	— 0,72	—	—	—	—
30. VI. 26	7,15	7,04	0,11	7,16	— 0,01	—	—	—	—
1. VII. 26	7,15	4,34	2,56	6,90	+ 0,24	—	—	—	—
2. VII. 26	7,15	7,84	0,83	8,68	— 1,53	—	—	—	—
	11 Uhr vormittags Bluttransfusion 650 ccm = 20,1 g N								
3. VII. 26	7,15	11,06	2,99	14,06	— 6,91	3. VII. 26	7,15	11,06	— 3,91
4. VII. 26	7,15	12,73	0,86	13,60	— 6,45	—	7,15	12,73	— 5,58
5. VII. 26	7,15	9,39	1,30	10,69	— 3,54	—	7,15	9,39	— 2,24
6. VII. 26	7,15	7,14	—	7,14	+ 0,00	—	7,15	7,14	+ 0,00
7. VII. 26	7,15	8,49	—	8,49	— 1,34	—	7,15	11,49	— 4,34
8. VII. 26	7,15	7,39	2,38	9,78	— 2,63	—	7,15	7,39	— 0,24
9. VII. 26	7,15	5,89	—	5,89	+ 1,25	—	7,15	5,89	+ 1,25
10. VII. 26	7,15	6,15	1,72	7,88	— 0,73	10. VII. 26	7,15	6,15	+ 0,99
					— 21,68				— 14,07
					+ 20,1 Blut-N	Transfusion v. 20,1 g N. Davon im Urin Mehrausscheidung von 14,07 N-Ausgabe.			

Die N-Mehrausscheidung kann aber auch vom zersetzten Nahrungseiweiß, oder vom Organeiweiß herrühren. Wenn aber von dem transfundierten Blut-N nur ein Teil im Urin wiedererscheint, so kann man sich dies nicht anders vorstellen, als daß der fehlende Blut-N als lebendiges Blut vom Empfänger übernommen worden ist. Und so machen wir immer wieder die gleiche Beobachtung, entweder es wird aller Blut-N restlos ausgeschieden und die Patienten bleiben in der negativen N-Bilanz bei unverändertem schlechten Befinden, oder es wird ein Teil Blut-N retiniert im Stadium der beginnenden Remission und die Patienten kommen durch die Transfusion in die Vollremission. Daß bei jeder Transfusion ein Teil der Blutkörperchen schon durch den Transfusionsakt zugrunde gehen und abgebaut werden, und daß diese dann als Reiz auf die Blutbildungsorgane einwirken und sie zu erneuter Tätigkeit anregen, wenn noch Reaktionsfähigkeit besteht, ist wahrscheinlich, und so kann man sich auch die günstigen Resultate nach intramuskulären Blutinjektionen erklären. Aber auch hier ist der Erfolg nur dann ein kompletter, wenn sich der Patient bereits in der beginnenden Remission befindet (s. Fall 2), oder er ist ein negativer Fall (s. Fall 6).

Fall 7. Manschatz. Perniziöse Anämie (Rezidivstadium).

Datum	N Harnstoff %	N Ammoniak %	N Amino %	N Kreatinin %	N Harnsäure %
8 Uhr morgens					
4. VI. 1926	88,53	6,86	1,11	2,51	0,86
5. VI. 1926	81,81	12,38	1,50	3,61	1,00
10 Uhr morgens Bluttransfusion 750 ccm.					
6. VI. 1926	91,31	3,34	1,01	3,65	0,80
8. VI. 1926	87,91	8,21	0,70	2,73	0,96
10. VI. 1926	89,52	3,91	2,58	3,47	0,98
12. VI. 1926	88,27	4,34	3,02	3,78	1,21
15. VI. 1926	90,12	2,40	2,07	3,16	0,83
17. VI. 1926	91,53	3,01	2,34	2,90	1,13

Fall 8. Müller, Luise. Perniziöse Anämie (beginnendes Remissionsstadium).

Datum	N Harnstoff %	N Ammoniak %	N Amino %	N Kreatinin %	N Harnsäure %
8 Uhr morgens					
30. VI. 1926	81,64	13,00	2,14	2,97	0,71
1. VII. 1926	83,86	10,42	1,49	2,98	1,27
2. VII. 1926	90,24	4,92	1,43	3,12	1,10
$^1/_2$11 Uhr Bluttransfusion 650 ccm.					
3. VII. 1926	91,65	4,42	1,32	2,29	0,88
5. VII. 1926	90,02	3,55	2,37	2,57	1,30
8. VII. 1926	92,48	3,40	1,17	2,62	1,04

Betrachten wir nun die einzelnen N-Analysen nach der Transfusio so sehen wir, daß nach der Transfusion der Harnstoff-N prozentual a steigt, bei Rückgang des NH_3N, während die anderen Fraktionen si ziemlich unverändert verhalten. Einen Anstieg der Harnsäure konnt wir nur in einzelnen Fällen nach intravenösen Injektionen beobachte Nach den Intramuskulärinjektionen sahen wir nur in den Rezidivstadi auf der Höhe der Erkrankung einen stärkeren Anstieg der N-Kurve als Om malum, während die Remissionsstadien auf diesen Reiz kaum mit Sticksto mehrausschwemmung antworteten. Die gleiche Beobachtung konnten w in einem Remissionsstadium nach intravenöser Caseosaninjektion mache

Der Gesamtschwefel stieg natürlich nach den Transfusionen der Stic stoffausscheidung entsprechend an, wobei die Ausscheidung des Neutra schwefels prozentual wieder recht hoch war. Erwähnen möchte ich noc daß ein Fall von Carcinomanämie (Fall 5) durch eine intravenöse Tran fusion von 100 ccm Blut (mehr war aus äußeren Gründen nicht möglic sich unverändert verhielt und ständig eine negative N-Bilanz aufwie

Zusammenfassung.

Die perniziöse Anämie weist im Rezidivstadium immer eine negati N-Bilanz auf, im Remissionsstadium ist Eiweißansatz möglich. Bei d Analysierung des Gesamt-N sind die Harnstoffwerte relativ hoch, Kreatin findet sich vielleicht an der oberen Grenze, Kreatin wird nur in den Rezidi stadien gefunden. Die Gesamtschwefelausscheidung ist hoch, insbesonde ist die Neutralschwefelausscheidung prozentual und absolut erhöht. I wird angenommen, daß nach Bluttransfusionen im Rezidivstadium da Blut restlos ausgeschwemmt wird, und noch einen Teil des Organeiweiße mitreißt (stark negative N-Bilanz nach Abzug des transfundierten Blut-N Im Remissionsstadium wird ein Teil der transfundierten Erythrocyten a lebendiges Blut übernommen. Die einzelnen N-Fraktionen ändern sic durch die Transfusion wenig, nur die Harnstoff-N-Kurve steigt etwas a

Literatur.

Aronsohn, Zeitschr. f. klin. Med. **61**. — *Bürger*, Therap. Monatsh. 192 Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 1/2. — *Freund* und *Grafe*, Dtsch. Arch. f. klin. Me **121**. — *Felix*, Klin. Wochenschr. 1924. — *Folin*, Journ. of biol. chem. **51**. — *Gra* Arch. f. klin. Med. **118**. — *Grafe*, Die pathologische Physiologie des Gesamtsto und Kraftwechsels. Verlag Bergmann. — *Hari*, Biochem. Zeitschr. **34**. — *Kraus*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **150**. — *Landois*, Die Transfusion des Blutes. Verl Vogel. — *Lauter* und *Yenke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **146**. — *Lommel*, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**. — *Morawitz*, Oppenheimer, Handbuch der B chemie. **4**. — *Norden*, Charité-Annalen 1893. — *Pflüger*, Pflügers Arch. d. ges. Physiol. **54**. — *Quincke*, Arch. f. klin. Med. **27**. — *Rona* und *Michael*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1908. — *Rolly*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**. *Rosenquist*, Zeitschr. f. klin. Med. **49**. — *Schultz*, Arch. f. klin. Med. **84**. — *Sac* Arch. f. Physiol. 1903. — *Somogyi*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911. *Weicksel*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**; Zeitschr. f. exp. Med. **50**. Der praktische Ar 1926, Nr. 21 u. 22. — *Zadeck*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**.

(Aus der medizinischen Fakultätsklinik Nr. 1 in Charkow.)

Über den Reststickstoff des Blutes, den Stickstoff des Harnstoffes und der Aminosäuren des Blutes bei Leberinsuffizienz.

Von
Dr. J. S. Chasatzky, z. Zt. Berlin[1]).

(*Eingegangen am 1. Dezember 1926.*)

Unsere Kenntnisse über die komplizierten Funktionen der Leber, owie über ihre Beziehungen zu den anderen Organen befinden sich ıoch heute in den ersten Anfängen. Das Bestreben nach einem zu- erlässigen Weg zur richtigen Bewertung der Leberinsuffizienz sowohl ei Erkrankungen der Leber selbst als auch bei Erkrankungen anderer)rgane, rief eine große Anzahl von verschiedenen Untersuchungs- aethoden hervor. Die meisten von diesen sind zur Zeit noch allzu roblematisch und ihre prinzipielle und praktische Begründung ist egenstand lebhafter Diskussionen. Derzeitig übliche Methoden lassen ich schematisch in 5 Gruppen (*Lepehne, Gouget*) einteilen.

1. Untersuchung des Zuckerstoffwechsels (Probe auf Lävulose, alaktose und alimentäre Hyperglykämie).
2. Untersuchung des Eiweißstoffwechsels durch Bestimmung von larnstoff, Ammoniak, Aminosäuren, Kreatin, Kreatinin im Urin und n Blut, und vom Fibrinogengehalt des Blutes.
3. Untersuchung der *unschädlich machenden* Funktion: Lipa- durie, Lipasengehalt des Blutes, Bildung von paarigen Säuren, hämo- lasische Krise nach *Widal* („Proteopektische Funktion"), Serodia- nostik nach *Rosenthal* mit trypanoziden Substanzen des Blutes.
4. Proben auf Ausscheidung fremdartiger Substanzen mit der alle: Methylenblau, Indigokarmin usw. (sogenannte Chromodia- nostik).
5. Untersuchung der Stoffwechselprodukte der Galle: Bilirubin, robilin, Cholesterin, Gallensäuren in dem mit der Sonde gewonnenen uodenalsaft, Faeces, Blut, Urin usw.

---

[1]) Eine kurze Mitteilung über diese Arbeit ist bereits in der Zeitschrift 'račebnoe Obozrenije" 7, 1924, veröffentlicht.

Lepehne hat richtig bemerkt, daß keine von den vielen Unter-suchungsmethoden allein imstande ist, ausreichenden Aufschluß über den Charakter der Leberinsuffizienz zu geben, nur alle Untersuchungen insgesamt vermögen wohl in vielen Fällen zur Lösung der Frage bei-zutragen. Diese Behauptung ist übrigens richtig auch in bezug auf die funktionelle Diagnostik der Erkrankungen anderer Organe, wo die klinischen Komplexe sich auf Grund mannigfaltiger Untersuchungs-methoden synthetisch zusammenstellen lassen. Die Leber befindet sich in dieser Beziehung unter besonderen Bedingungen. Die Ver-schiedenheit der Funktionen, die Größe des Organs, seine anatomisch-und physiologische Lage auf dem Wege der Durchkreuzung verschiedener Systeme und Funktionen, die Regenerationsfähigkeit des Gewebes — alles zusammen kompliziert die Versuchsanstellung und bedingt die Relativität der Ergebnisse. Andererseits wird durch dieselben Ur-sachen auch die außerordentliche Empfindlichkeit der Leber bei jeder Erkrankung des Organismus und ihre fast ständige Beteiligung am pathologischen Gesamtbilde erklärlich. Abgesehen von den Erkran-kungen des Stoffwechsels, der Organe der Verdauung, der blutbildenden Organe, der Milz, wollen wir auch die Erkrankungen des Nervensystem erwähnen, bei denen nicht nur funktionelle Veränderungen im engeren Sinne beobachtet werden, sondern auch grobe anatomische, wie die besondere Form von Cirrhose bei Morbus Wilsoni und der ihm ver-wandten Pseudosklerose, Leberinsuffizienz bei Paralysis agitans (*Dresel Levy*), bei Tabes dorsalis, Atrophia musculorum progressiva (*Gouget*) u. a Manche Forscher fügen noch die Störungen der pigmentregulierenden Funktion, der termischen Funktion, der urikolytischen Funktion und sogar ihrer Wirkung in bezug auf das Endocrinsystem (*R. Porak* hinzu. Wie *Brulé* gesagt hat, alle Erkrankungen aufzählen, die zu Leberinsuffizienz führen könnten — hieße, die ganze Pathologie resü-mieren. Weiter unten kommen wir darauf nochmals zurück.

Die französische Schule mit *Gouget* an der Spitze definiert die „Leber-insuffizienz" als eine Störung ihrer funktionellen Fähigkeit, sowohl in quantitativer wie qualitativer Richtung, unabhängig davon, wie das anatomische Substrat beschaffen ist. Der Begriff Insuffizienz wird in sehr weitem Sinne aufgefaßt, er summiert die Ergebnisse der viel-seitigen Untersuchungen von der allseitigen, der subjektiven Erschei-nungen an bis zu den kleinsten physikalischen und funktionellen Unter-suchungsmethoden. Die meisten Leberfunktionen sind nicht absolut spezifisch, immerhin ist eine bestimmte Koordination vorhanden, so daß bald die eine, bald die andere prävalieren kann. Dadurch ist die Möglichkeit einer sogenannten „partiellen" Insuffizienz (Insuffisenc hépatique partielle) gegeben. Überdies unterscheidet die französisch Schule mit Recht die Formen und den Grad der Insuffizienz, und zwar

1. Grad — die latente Form (Forme latente), 2. Grad — geringe Insuffizienz. 3. Grad — hochgradige Insuffizienz.

Im ersten Falle können nur oberflächliche, vorübergehende und rasch abklingende Veränderungen der Leberzellen vorliegen. Diese zeichnen sich durch die Abwesenheit von ausgesprochenen, sinnfälligen Symptomen aus und können erst durch gründliche Untersuchung nachgewiesen werden: alimentäre Glykosurie, Herabsetzung des Harnstoffgehaltes und Vergrößerung des Ammoniakgehaltes im Urin (*Hanot*), Urobilinurie. *Gilbert* und *Garnier* rechnen noch die Indikanurie hinzu. Die geringe Insuffizienz ist bedingt durch gröbere Veränderungen des Lebergewebes und äußert sich in geringfügigen Symptomen des Hepatismus — („petits signes de l'hépatisme"). Hierher gehören: Anorexia, Dyspepsie, Meteorismus, Verstopfungen, abwechselnd mit sogenannten „crises diarrhéiques", mit leicht entfärbten Faeces, häufiges Nasenbluten, Magen- und Darmhämorrhagien, Purpura, Trockenheit der Haut, mitunter Bronzefärbung der Haut, zuweilen Gelbsucht, Lebervergrößerung oder Verkleinerung, lokale Ödeme, Cephalgien, Apathie, Schlafsucht, Muskelasthenie, Abmagerung, leichte Albuminurie, Peptonurie, Aminoacidurie und die erwähnten Harnveränderungen („Syndrome urinaire initial"). Die hochgradige Leberinsuffizienz, verbunden mit tiefen Zerstörungen der Leberzellen (*Hannot*), zeichnet sich bald durch rasch fortschreitende Gelbsucht mit Lebervergrößerung, bald durch Parenchymschwund (akute gelbe Leberatrophie) aus, bald durch Magendarmerscheinungen, bald durch starke Gelbsucht mit ihren Begleiterscheinungen, bald durch starke toxische Erscheinungen, schließlich durch komatöse Zustände (Coma hepaticum), die dem Coma diabeticum oder uraemicum mit nervös-psychischen Erscheinungen ähneln, oder aber durch den Chein-Stokschen Syndrom, Muskelasthenie, Krämpfen, Hyper- oder Hypothermie. Wir können hier nicht auf eine ausführliche Darstellung aller Arten der Leberinsuffizienz eingehen, um so mehr, als unter den oben beschriebenen Formen auch Übergänge vorhanden sind und jede Form in Unterstufen eingeteilt werden kann. Diese Einteilung ist, obschon schematisch und deshalb mangelhaft, immerhin für klinische Zwecke sehr brauchbar.

Die Zentralrolle der Leber in den Prozessen des Eiweiß- resp. Stickstoff-Stoffwechsels unterliegt keinem Zweifel (*Laquer*). Die fast konstanten Störungen der Ausscheidung von Stickstoffverbindungen durch den Harn bei den Erkrankungen der Leber werden von allen Forschern übereinstimmend betont (*Mörner* und *Sjöquist*, *v. Norden*, *Umbitz*, *Fawitzki*, *Münzer*, *Minkowski*, *Frerichs*, *Murchisson*, *Fränkel*, *Bickel* usw.). Allerdings ist der RN-Gehalt des Blutes bei Erkrankungen der Leber beim Menschen bis jetzt noch nicht eingehend studiert worden, wenigstens die deutsche Literatur enthält nach *Lepehne*

keine Veröffentlichungen über diese Frage. In Frankreich sind au diesem Gebiete die Arbeiten von *Chauffard* und *Brodin* bekann Während beide letztgenannten als RN des Blutes (l'azote residuel) de gesamten N-Gehalt des Blutes abzüglich des N des Harnstoffes un Eiweißes ansehen, will die deutsche Schule nur den im Serum des Blute nach Beseitigung sämtlicher Eiweißsubstanzen aus dem Blute au Kosten des N des Harnstoffes und anderer im Blut zirkulierende stickstoffhaltiger, aber nicht eiweißartiger Substanzen übrigbleibende N als Reststickstoff deuten. Die letzte Deutung ist die gangbarst und auch unserer Methode zugrunde gelegt worden. Die normale Zahlen des RN bei gesunden Personen schwanken nach verschiedene Autoren in folgenden Grenzen (Tab. 1):

Tabelle 1.

Autor	Normale Werte in mg auf 100 ccm Serum		
	von	bis	im Durchschnitt
Abderhalden	19	36	—
Ascolli	25	41	43
Iwar Bang	19	39	25
Brugsch-Schittenhelm	25	50	37,5
Castaigne	—	—	15
Folin	—	—	30
Hohlweg	41	59	50
Limbeck	19	57	—
Pick	20	36	—
Mey	—	—	30
Matthes	—	—	40
Pincussen	20	40	30
Strauss	20	35	—

Am zutreffendsten dürften die Bestimmungen von *Iwar Bang* sein, de über das reichhaltigste Untersuchungsmaterial verfügt. *Folin* hält eine RN-Gehalt über 30 mg auf ca. 100 ccm für pathologisch. Im Hunge zustande steigt der RN auf Kosten des N des Harnstoffes, wobei de Urin gänzlich eiweißfrei ist. *I. Bang* erklärt diese Tatsache auf Grun seiner Untersuchungen durch die quantitative Verminderung des Harne bei der Inanition. Der Harnstoff benötigt für seine Ausscheidung Flüssi keit. Während der Inanition wird der H_2O-Gehalt im Blute stark ve ringert. Interessant ist dabei, daß die quantitative Verminderung de Wassergehaltes im Vergleich mit der Harnstoffretention unbedeutend is Wir wollen uns nicht weiter mit dem Wesen dieser Erscheinungen befasse die den Gegenstand einer speziellen Untersuchung bilden. Wir möchte nur bemerken, daß bei reichlicher Eiweißzufuhr der RN des Blut nach 3 Stunden zunimmt, nach 6—9 Stunden sinkt und nach 24 Stun den zu den ursprünglichen Werten zurückkehrt. Diese Vermehru

des RN entspricht der Steigerung des N im Harnstoff. Unsere Bestimmungen wurden unter Berücksichtigung aller erwähnten Voraussetzungen ausgeführt, stets unter gleichen Bedingungen, nüchtern nach einer vorangegangenen immer gleichen dreitägigen Diät (mit gleicher Eiweiß- und gleicher Flüssigkeitszufuhr), nach der Makromethode von *Oczacky*. (Unsere Arbeit ist im Jahre 1914 begonnen worden. Die Mikromethoden kamen nach Rußland erst in den letzten Jahren). Bei 12 klinisch gesunden Personen nähern sich die gewonnenen Zahlen denjenigen von *Iwar Bang*, *Abderhalden* und *Folin*. Und zwar: RN = 20—38, durchschnittlich 29 mg auf 100 ccm Blut. Wenn man bei verschiedenen Autoren die Zahlen des RN bei verschiedenen Erkrankungen verfolgt, stößt man auf die interessante Tatsache, daß die Zunahme des RN, abgesehen von Nierenerkrankungen, auf manche Lebererkrankungen zurückgeht. Auf diese Tatsache wurde bis jetzt nicht geachtet, wahrscheinlich infolge der fehlenden Bestimmungen des RN speziell bei Erkrankungen der Leber, oder vielleicht auch deshalb, weil infolge der sehr geringen Zahl der Versuche die Werte für zufällig gehalten werden.

Tabelle 2.

RN in mg auf 100 ccm Blut bei verschiedenen Erkrankungen.

Art der Erkrankung	Durchschnittswert des RN in mg	Autor
Neurasthenie	34	*Strauss*
Traumatische Neurasthenie	31	*Strauss*
Pseudoleukämie	21	*Idem*
Gasvergiftung	29	*Idem*
Atrophia musculor. progressiva	23	*Idem*
Arthritis rheumatica	34	*Idem*
Ulcus ventriculi	25	*Jaksch*
Gelbsucht	*64,5*	*Jaksch*
Lebercirrhose	*67,3*	*Ascolli*
Pneumonia	62	*Idem*

Die Zunahme des RN im letzten Falle ist allem Anschein nach durch ie toxische Insuffizienz der Leber bedingt (Tab. 2). Wie aus der Tab. 2 ı den zwei vorletzten Fällen (Gelbsucht und Lebercirrhose) ersichtlich t, ist der RN-Gehalt noch einmal so groß wie bei den vorangehenden ormen und übertrifft alle Normen. „Die Krankheiten, die a priori harakteristische Veränderungen des RN hervorrufen", — sagt *I. Bang*, sind die Krankheiten der Nieren und Leber. Beide Erkrankungen nüssen eine Zunahme des RN des Blutes erzeugen; die Nieren — in-lge der Retention des Harnstickstoffes ($\overset{+}{NU}$); die Leber — infolge er Zunahme des N des aminosauren Bestandes (NAm). Bei den Nephri-

tiden ist diese Erscheinung bekannt, *bei Erkrankungen der Leber* ist dies *Tatsache noch nicht bekannt*“. Versuche mit Bestimmung des RN de Blutes bei Insuffizienz der Leber sind erstmalig von *Bang* an Kanin chen angestellt worden, bei denen die Leberveränderungen durc subcutane Injektionen von in Öl gelöstem Phosphor hervorgerufe worden waren. Die Ergebnisse bestätigten die apriorischen Ver mutungen. Wir werden noch darauf zurückkommen.

Die erwähnten Vertreter der französischen Schule mit *Chauffard* an de Spitze haben gefunden, daß während der Unterbindung der Ureteren de RN auf Kosten von $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ ansteigt, bei der Unterbindung des Ductus chole dochus die Zunahme des RN auf Kosten der Stickstoffverbindungen de Blutes abzüglich $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ geschieht. In der letzten Zeit hat *Bickel* gezeig daß, wenn Hunde, die der Leber beraubt worden sind, durch Zufuhr vo Zucker per os oder per rectum für einige Stunden am Leben erhalte werden, es durch Analyse des Blutes Veränderungen im intermediäre Stoffwechsel festzustellen gelingt. Das Harnstoffquantum sinkt u mehr als 50%, der RN nimmt zu. Der N der Aminosäuren erreich höhere Werte. Der Kreatingehalt des Blutes ändert sich nicht. *Brodi* hält für ein sicheres und konstantes Zeichen der Leberinsuffizien den Anstieg der Werte des Reststickstoffes in dem oben erwähnte Sinne der französischen Schule. Bei gesunden Personen schwanke die Zahlen von 5 bis 10 mg auf 100 ccm, bei Leberkranken erreichen si 12—20 mg, sogar bis 25 mg auf 100 ccm Blutserum. Diese Werte be deuten, wie wir bald sehen werden, nichts anderes als den N. der nicht oxydierten Verbindungen und namentlich der Aminosäuren des Blutes Unsere Untersuchungen auf RN wurden bei Kranken vorgenommen sowohl mit *primärer Insuffizienz der Leber* bei Erkrankungen der Lebe selbst als auch mit sekundärer Leberinsuffizienz bei Erkrankunge anderer Organe. In allen Fällen wurde die Insuffizienz der Leber au Grund der entsprechenden klinischen Syndrome konstatiert. Di Form der Leberinsuffizienz wurde nach dem Schema von *Gouget* be stimmt. Der Kürze halber wurden diese Formen, wie aus den Tabelle zu ersehen ist, mit Grad 1, 2 und 3 bezeichnet, die Übergangsforme mit Grad 1—2, 2—3. Parallel wurde experimentelle Lävulosurie er zeugt. Zunächst wurde der RN untersucht. Später, als sich heraus gestellt hatte, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bei de Leberinsuffizienz der RN erhöht und bei eingreifenden funktionelle Veränderungen hoch war, begannen wir, so weit es möglich war, de $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ des Blutes (Makromethode von *Pflügger-Bleibtreu-Schöndorf*) z bestimmen. Diese Bestimmungen wurden gemacht zwecks Feststellun der Leistungsfähigkeit bzw. Insuffizienz der harnstoffbildenden Funktio

der Leber. Die normalen Werte des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ des Blutes sind aus *der Tab. 3* ersichtlich.

Tabelle 3.

Normale Werte des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ in mg auf 100 ccm Serum.

Autor	Von	Bis	Durchschnitt
Ascolli	—	—	10
Abderhalden	6	20	wie *Bang*
Bang	6	20	15
Hohlweg	27	43	36
Schöndorf	15	18	—
Strauss	10	28	19
Widal	—	—	10

Unsere Werte bei gesunden Personen stimmen annähernd mit den-enigen von *Bang* und *Schöndorf* überein. Der $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ betrug 20—25—30, lurchschnittlich 15 mg auf 100 ccm Blut. Der N des Harnstoffes nacht bei Gesunden aus:

nach *Hohlweg* . . . . 60,8% des gesamten RN
„ *Widal* und *Ronghese* . . . . 78,4% des gesamten RN
„ *Strauss* . . . . 50—80 % des gesamten RN
„ *Schöndorf* . . . . 56 % des gesamten RN.

Somit entfällt der größte Teil des RN des Blutes beim Menschen uf den N des Harnstoffes. Die Differenz zwischen der gefundenen Zahl des RN und des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ entspricht nach *J. Bang* dem Gehalt des N ler aminosauren Fraktion (N Am). Es sei hier hervorgehoben, daß lie Zahlen für N Am auf indirektem Wege erhalten worden sind; es väre richtiger, den N der Differenz zwischen RN und $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ als den Stick-toff der nichtoxydierten Verbindungen des Blutes zu bezeichnen, da, venn auch außer dem Eiweiß der N im wesentlichen auf $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ und N Am erteilt wird (*Abderhalden*), im Blute immerhin außer diesen noch ndere stickstoffhaltige Verbindungen vorkommen, allerdings in sehr eringer Menge. Zu den letzten gehören: Oxyproteinsäure, Alloxy-ntoxy-proteinsäure und Uroferrinsäure u. a. Aber ihre Menge ist so nbedeutend, daß man sie nach *Bang* vernachlässigen darf. Nehmen ir z. B. beliebige Werte von *Bang* bei seinen Versuchen mit Inanition Tab. 4). Wie aus der Tab. 4 hervorgeht, ist der N Am die einfache rithmetische Differenz zwischen RN und $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ (selbst bei den Versuchen n Tieren; bei Menschen müßte man zur Bestimmung des N Am sehr

viel Blut entnehmen). Wir bedienten uns also des Schemas von *I. Ban*
Es ist klar, daß der RN von *Brodin* eben der N der Aminosäur
ist. Der Gehalt von N Am im Blutserum schwankt bei normalen Pe
sonen zwischen 3 und 22, durchschnittlich 12 mg, auf 100 ccm Bl
(*Bang*). Bei der experimentellen Phosphordegeneration der Leb
hat *Bang* bei Kaninchen eine bedeutende Steigerung des N Am d
Blutes beobachtet und mitunter eine geringe Steigerung des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$. B
unseren Kranken erhielten wir in der Mehrzahl der Fälle mit Lebe
insuffizienz bei Zunahme des RN relative Herabsetzung des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$, mi
unter absolute Abnahme des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ und meistens Zunahme des N A
des Blutes. In manchen Fällen mit Zunahme des RN und Vermehrung d
N Am wurde eine geringe Steigerung des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ beobachtet. Dieser B
fund läßt sich vielleicht durch den Übertritt des Harnstoffes aus de
Geweben in das Blut erklären. Eine starke Zunahme des N der amin
sauren Fraktion bei Verminderung des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ deutet auf eine Leberi
suffizienz hin in bezug auf die Harnstoffsynthese und die Desamidierun
der Aminosäuren. Diese Schlußfolgerung stimmt mit den Angabe
von *Bickel* überein, die eine dominierende, wenn vielleicht auch nich
ausschließliche Rolle der Leber bei Harnstoffbildung behaupten.

Tabelle 4.

Vor dem Hungern			Nach dem Hungern		
RN	$\overset{+}{\mathrm{NU}}$	N Am	RE	$\overset{+}{\mathrm{NU}}$	N Am
43	17	26	56	31	25

Bei schweren diffusen, infektiös oder toxisch bedingten Paren
chymerkrankungen der Leber findet sich eine Störung im Gesamt
aminosäurenstoffwechsel, charakterisiert durch das allen gemeinsam
Symptom der Hyperaminoacidurie (*Oppenheimer*). Neuerliche Unter
suchungen von *Gottschalk* und *Nonnenbruch* bringen eine Klärung übe
die Bedeutung der Leber im intermediären Aminosäurenstoffwechsel
Aus ihren Arbeiten schließen sie auf eine Sonderfunktion der Leber
die in einer Umprägung oder Bindung der sie passierenden Aminosäure
an Serumsubstanzen besteht und die zirkulierenden Aminosäuren vo
Ausscheidung durch die Nieren schützt, sowie dieselben für die Ge
webszellen leichter angreifbar macht.

Bang weist auf die interessante Tatsache hin, daß die Gewebe di
Fähigkeit besitzen, den Harnstoff aus dem Blute aktiv zu resorbiere
und, mit ihm komplexe Verbindungen eingehend, festzuhalten. Da

durch können sich auftretende Veränderungen des osmotischen Druckes ausgleichen. Derselbe Verfasser konstatierte eine auffallende Tendenz zur Erhaltung des permanenten Titers der Aminosäuren des Blutes, was zweifelsohne auf das Vorhandensein eines Regulators hindeutet.

Diese Tatsache erfährt ein besonderes Interesse im Zusammenhang mit den Arbeiten von *Levy* und *Dresel*, welche die Abhängigkeit einer bestimmten Konstante für verschiedene Substanzen des Blutserums von der Regulierung durch das Zentralnervensystem nachgewiesen haben. Es existiert sozusagen eine bestimmte Einstellung des Stoffwechsels, die von den Nervenzentren reguliert wird. So sind Zentren für den Kohlehydratstoffwechsel im Nucleus periventricularis gefunden worden, für den Wasserstoffwechsel im Tuber cinereum (parahypophysis) usw. Für den Eiweißstoffwechsel werden Zentren im Corp. striatum angenommen. Zur selben Zeit haben *Dresel* und *Levy* einen Zusammenhang zwischen den Leberfunktionen und dem Corpus striatum nachgewiesen. Nach *Toenissen* wird der Eiweißstoffwechsel durch die subcorticalen Zentren geregelt. Nach seiner Annahme besitzen die Leberzellen eine autochthone Tendenz, das Eiweiß zu spalten, was aber durch einen Impuls seitens des Corpus striatum infolge der Reizung des parasympathischen Systems gehemmt wird. *Leschke* und *Scheider* verzeichnen eine Verminderung der N-Ausscheidung nach Beschädigungen mancher Stellen des Zwischenhirnes. Diese Befunde werfen ein Licht auf die Entstehung der Leberinsuffizienz, die anscheinend im Falle 28 (Akromegalie) zentralen Ursprungs gewesen sein dürfte. Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte:

Patient A. P., Perser, 49 Jahre alt (am 3. XI. 1915), 18 Jahre krank; Kopfschmerzen, Schwäche, die Zunge „findet nicht Platz genug im Mund"; Extremitäten, Lippen, Nase, Arcus superciliar. vergrößert. St. praes: Hand, Fuß „kissenartig", Prognatismus des Unterkiefers; Oberkiefer, Nase, Lippen, Augenränder ragen scharf vor, Schädelwand verdickt, die Protub. occip. ext. verdickt. Penis hypertrophiert. Die Schleimhäute leicht ikterisch. Dunkle Hautfarbe. Herz. o. B. Die Leber ist 3 Finger unterhalb des Rippenbogens palpabel, der Rand ist gerundet, Oberfläche glatt, mäßige Druckempfindlichkeit. Urin: Spezif. Gewicht: 1,011, Eiweißspuren, Indican erhöht, der Lävulosurieversuch (die Probe nach *Seliwanow*) +++. Blutdruck 115 (*Recklinghausen*). Blut: Hämoglobin 85%, Erythrocyten 800 000, Leukocyten 4000, Neutrophile 59%, Eosinophile 4%, Basophile 1%, Monocyten 5%, Lymphocyten 31%. RN des Blutes — 77 mg, $\overset{+}{\text{NU}}$ — 31 mg, N Am — 46 mg auf 100 ccm Serum. Klinische Diagnose: Akromegalie, Diagnose bezüglich der Leber: Insufficientia hepatis secundaria II g.

Die Zunahme des RN erfolgt auf Kosten des N Am. Der $\overset{+}{\text{NU}}$-Gehalt ist gegenüber dem RN herabgesetzt, nähert sich absolut der oberen Grenze der Norm, was auf einen wahrscheinlichen Beginn des Prozesses in den Nieren auf dem Boden einer chronischen hepatogenen Intoxikation zurückzuführen ist. Die Steigerung des RN braucht

nicht von der Nephritis abzuhängen, weil sonst der $\overset{+}{\mathrm{NU}}$-Wert höher der N Am-Wert niedriger, der Blutdruck erhöht wäre. Hier dagegen ist dieser herabgesetzt usw.

Indem wir zur genauen Betrachtung und Analyse unserer Fälle über-gehen, möchten wir, da es uns unmöglich ist, auch nur auszugsweise unsere Krankengeschichten wiederzugeben, nur bemerken, daß wir eine auffallend große Zunahme des RN in den Fällen der atrophischen und hypertrophischen Lebercirrhose erhalten haben, besonders bei den erst genannten. Diese Erscheinung wird verständlich, wenn man die be-wiesenermaßen stattfindende Schädigung des Leberparenchyms bei Cir-rhosen in Betracht zieht. Der Prozeß wird von sekundärer Entwicklung des Bindegewebes begleitet, die zur Änderung der Leberstruktur führt. Der Charakter der Lebercirrhose selbst hängt von der Anordnung des sekundär entwickelten Bindegewebes ab. Im Fall 7 untersuchten wir das Blut während der Leberintoxikation (Hepatargie). Der Kranke war in einem nahezu komatösen Zustande. RN und N Am erwiesen sich als stark erhöht. Der Fall 25 ist interessant in der Beziehung, daß die kardiogene Cirrhose, welche zunächst mit gesteigerter Leber-funktion einherging, letzten Endes zu einer starken Insuffizienz der-selben geführt hat.

Patient A. P., Schreiber, 41 Jahre alt (29. IX. 1915), 10 Jahre krank Herzklopfen, Atemnot, Ödeme. Status: Herz stark vergrößert im Querschnitt, an der Spitze praesystolisch. Puls: 100. Arhythmie, Extrasystole. Lungen: Stauungsgeräusche in den hinteren unteren Teilen. Leber: reicht bis zur horizontal durch den Nabel verlaufenden Linie, glatt, schmerzhaft selbst bei Palpation. Milz palpabel 1 Finger unterhalb des Rippenbogens. Urin: Eiweißspuren, Seliwanow-Probe +++. Blut: Haemogl. — 75%, Erythrocyten — 4 100 000, Leukocyten 6000, Neutrophile — 80%, Mononucleäre — 5%, Lymphocyten — 15%; RN = 71, $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ = 26, N Am = 45. Klinische Diagnose: Mitralstenose. Diagnose bezüglich der Leber: Insufficintia hepatis 2. bis 3. Grad. Sektionsbefund (Prof. *H. F. Melnikow-Raswedenkow*): Stenosis mitralis. Hepar moschatum.

Beobachtenswert sind die Fälle von Cancer hepatis (Fall 11, 12, 13, 14, 15, 16). Fall 16. Kinderfrau M. S., 50 Jahre (8. VIII. 1915). Gelbsucht. Bauchschmerzen. St. präsens: Haut gelb verfärbt, Ernährung herab-gesetzt. Leber: reicht von der Linie parasternal. dextra (Fortsetzung) auf 2. Finger, von der Linia mamillar. dextra (Fortsetzung) auf 3. Finger Die Oberfläche ist derb, höckerig, der Leberrand stumpf, druckempfind-lich. Die Milz ist nicht palpabel. Mageninhalt: Gesamtacidität = 5 HCl = 0. Urin: spezifisches Gewicht 1,015, Eiweiß in Spuren, viel Gallen-pigment. *Seliwanow*-Probe: +++, Faeces — ohne besonderen Befund

Blut: Hb. = 68%. Erythrocyten 4 100 000, Leukocyten — 8200, Neutrophile — 60%, Eosinophile — 3%, Monocyten — 6%, Lymphocyten — 31%, RN = 89, $\overset{+}{\text{NU}}$ = 34, N Am — 55. Klinische Diagnose: Cancer hepatis. Diagnose bezüglich der Leber: Insuffizienz 2. Grad. *Sektionsbefund: Cancer hepatis et capitis pancreatis.* Im vorliegenden Falle haben wir eine völlig carcinomatöse Degeneration des Lebergewebes. Deshalb fiel die Lävulosurieprobe stark positiv aus. Die Werte für RN und N Am erwiesen sich hoch.

Beim Kranken Nr. 13, Tischlermeister P. Z., 48 Jahre (25. II. 1916), äußern sich die Erscheinungen seitens der Leber in Schmerzen und Schwellung in der Verlängerung der Lin. mamill. dextra. Der untere Leberrand erreicht die horizontale Nabellinie. Bei der Respiration verschieben sich der Leberrand und die Schwellung. *Urin: Urobilin, Seliwanow*-Probe — nicht ausgesprochen positiv. Blut: RN = 71, $\overset{+}{\text{NU}}$ = 28, N Am = 43. Klinische Diagnose: Cancer vesicae felleae. Diagnose bezüglich der Leber: *Insufficientia* 2. *Grad* = *partialis.*

Bei der Patientin Nr. 11 (Cancer hepatis et ventriculi) erwiesen sich lie Werte für RN und N Am erhöht, die Lävulosurie-Probe — negativ. Hier ist die Leberinsuffizienz nicht scharf ausgeprägt in bezug auf die arnstoffbildenden Funktionen und fehlt gänzlich in bezug auf Kohleydrate. Unsere Fälle mit Leberkrebs bekunden im großen die relativ rhaltene Toleranz gegenüber Kohlehydraten bei ausgesprochener Inuffizienz der harnstoffbildenden Funktion und der die Aminosäuren lesamidierenden Funktion der Leber. Die Autoren, die die Versuche nit alimentärer Amydoacidurie angestellt haben, heben die Enttehung derselben bei Tumoren der Leber bei Erhaltung ihrer vollen Funktion in bezug auf Kohlehydrate hervor. *Labbe* und *Bith* haben Zunahme von N Am durch unmittelbare Bestimmung aus dem Blute ei Ca der Leber gefunden. Die Leberfunktionen sind dermaßen eng nit denjenigen der Milz und des Knochenmarks verbunden, daß die athologischen Veränderungen dieser Organe nicht zu trennen sind. n letzter Zeit wird diesen hepato-lienalen Verhältnissen besondere ufmerksamkeit gewidmet (*Eppinger*). Von diesem Gesichtspunkte us sind unsere Fälle von Morbus Banti sehr lehrreich. Wir geben hier inen Auszug aus der Krankengeschichte Nr. 18.

A. B. Bauer, 25 Jahre (20. X. 1914), seit seinem 7. Jahre krank. Bauchhwellung, Atemnot, Herzklopfen. St. pr.: starke Abmagerung, Haut blaß, elblich, Schleimhäute ikterisch gefärbt, leichter Ikterus des Gaumens, die Beaarung des Kinnes, der Achselhöhlen, Mons ven., des Schnurrbartes fehlt, die Testiel sind bohnengroß; das Gesicht — infantil. *Röntgenbild:* keine Verwachsung der piphysen mit den Diaphysen. Herz stark vergrößert, rechte Grenze — Linea ernalis dextra, obere — 3. Rippe, linke — linea mamillar. sinistr. Im zweiten nken Intercostalraum — Optimum eines lauten systolischen Geräusches. Der

Bauch gewölbt. Ascites. Die Leber ist „par ballotement“ 2 Finger unterhal
des Rippenbogens palpabel, sehr derb, druckempfindlich, Rand scharf. Milz –
unterer Rand 2 Finger vom Nabel entfernt, derb, unterer Rand abgerundet. Urin
spez. Gew. 1,015, Urobilin in Spuren, Lävulosurieversuch (*Seliwanow*-Probe
+++. Blut: Erytr. 1 400 000. Hämoglob.: 9%, Leuk.: 2000, Neutr.: 65%
Mononucl.-3%, Lymphoc. — 32%. Wassermann negativ. Blutdruck 112, RN de
Blutes 113,5 mg auf 100 ccm Serum. Klinische Diagnose: Symptomenkomple
Banti, III Gr., Infantilismus. Diagnose bezüglich der Leber: Insuffizienz 2.—3. Grad
In der 2. Periode der Bantischen Krankheit treten bekanntlich die Erscheinunge
der Lebercirrhose (splenomegalische Formen der Cirrhose nach *Naunyn*) in de
Vordergrund. *Umber* fand in dieser Periode abnormen Zerfall des Eiweißes mi
Bildung von toxischen Produkten. Es entwickeln sich Erscheinungen einer schwe
ren Leberinsuffizienz (Hepatargie), welche auch in unserem Falle zutage treten
RN erreichte hohe Zahlen. Die Befunde seitens des Urins und des Blutdrucke
schließen vollkommen eine azotämische Nephritis aus.

Im Falle 22 sehen wir in der zweiten Periode der Banti-Krankheit ebenfal
Vermehrung des RN, Herabsetzung des $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ und Zunahme des N Am.

Ein sehr wichtiges ätiologisches Moment für die Entstehung der cirrho
tischen Veränderungen der Leber ist außer Lues und Alkoholismus nur noc
Malaria. Wohl haben manche Autoren (die wenigsten, mit *Clementino Prag*
an der Spitze) diese Ansicht bestritten, die Mehrzahl aber, darunter *Kelsch*
Kolner, *Lanceraux*, *Matthes* sprechen sich für diese Ansicht aus. In jeden
Falle ist das Vorkommen malarischer, chronischer diffuser Hepatitiden, mala
rischer Gelbsucht, malarischer Lebervergrößerung allgemein anerkannt. Wi
haben bei der Untersuchung der Malariafälle Veränderungen der Leber sowoh
physikalisch als auch funktionell festgestellt. Wir geben weiter den Fall Nr.
wieder. M. T., Hausfrau, 26 Jahre (7. XI. 1916), Temperatursteigerung, Schütte
frost jeden 2. Tag, vor 2 Jahren im Kaukasus erkrankt. Status: Ernährun
befriedigend, Milz palpabel 2 Finger unterhalb des Rippenbogens, Leber pa
pabel in der Mamillarlinie, 2 Finger unterhalb des Rippenbogens, Oberfläche glat
bei der Palpation empfindlich, Rand gerundet; Urin: Indican viel, Urobilin vie
Lävulosurieversuch positiv. Blut: Erytr. 4 400 000, Hämoglob. 71%, Leuk. 720
Neutroph. 66%, Eosinophile 3%, Mononucleare 1%, Lymphoc. 30%, Tertian
Ringe 5—8 im Präparat, RN des Blutes = 43, $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ des Blutes 15, N Am = 2
Klinische Diagnose: Malaria tertiana, Diagnose bezüglich der Leber: Lebe
insuffizienz 2—3 Grad. Die Leberinsuffizienz wurde konstatiert auf Grund 1. ein
bedeutenden Vergrößerung der Leber, 2. Indicanurie, Urobilinurie, 3. Lävulosur
positiv, 4. Vermehrung des RN, Herabsetzung von $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ und Vermehrung der N Am
Fraktion. Die Tabelle 5 veranschaulicht die Beziehungen zwischen RN, $\overset{+}{\mathrm{NU}}$ un
N Am, bei Kranken mit verschiedenen Formen von Leberinsuffizienz. Der Reststic
stoff ist mit RN, der Stickstoff des Harnstoffes mit $\overset{+}{\mathrm{NU}}$, der Stickstoff der Amin
säuren mit N Am bezeichnet. Die Seliwanow-Reaktion ist bezeichnet: schwac
positiv +, positiv ++, stark positiv +++.

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß eine insuffiziente Lebe
in demselben Maße, in welchem sie keinen Zucker zu assimilieren ve
mag, und in noch höherem Maße nicht imstande ist, die Aminosäur
in Harnstoff umzuwandeln. *Mann Frank* fand, daß bei der Lebe

Tabelle 5.

Namen der Kranken	Klinische Diagnose	Diagnose bezüglich der Leber Grad der Leberinsuffizienz	In Milligramm auf 100 ccm Blut			Experimentelle Lävulosurie
			RN	+ NU	NAm	
. G. . . .	Echinococcus hepatis	—	25	10	15	—
S. . . .	Echinococcus hepat. et lienis	—	41	28	13	—
za. . . .	Echinococcus hepatis et pulmon.	—	23	10	13	—
, G. . . .	Cirrhosis hepatis atrophica	Insuffic. hepatis 2—3 g	101	41	60	+++
N. . . .	Cirrhosis hep. hypertrophica	Ins. hep. 2 g	97	38	59	+++
W. . .	Cirrhosis hepatis atrophica	„ „ 2—3 g	89	40	49	+++
S. . . .	Cirrhosis hepatis atrophica	„ „ 3 g	107	36	71	+++
. Ch. . .	Icterus haemolit.	„ „ 1 g	47	17	30	+
. T. . . .	Malaria tertiana	„ „ 1—2 g	43	15	28	++
M. . . .	Malaria chron., cachexia	„ „ 1—2 g	46	24	22	++
. D. . . .	Cancer hepatis et ventriculi	„ „ 2 g	77	34	43	—
G. . . .	Cancer hepatis et pylori	„ „ 1 g	35	10	25	+
L. . . .	Cancer hepatis et ves. felleae	„ „ 2—3 g	71	28	43	++
P. . . .	Cancer hep. et ventr. nephritis chron.	„ „ 2 g	141	69	72	++
Tsch. .	Cancer hepatis	„ „ 2 g	71	41	30	++
S. . . .	Cancer hepatis et cap. pancreatis	„ „ 2—3 g	89	34	55	+++
P. . . .	Lymphosarc. gland. retroperit.	—	34	—	—	—
B. . . .	Morbus Banti 3 g, Infantilismus	„ „ 3 g	113,3	—	—	+++
S. . . .	Morbus Banti 2 g	„ „ 2 g	71	30	41	++
. D. . .	„ „ 1—2 g	„ „ 1 g	34	10	24	++
Z. . . .	„ „ 1 g	„ „ ?	19	—	—	—
Z. . . .	„ „ 2 g	„ „ 2—3 g	89	36	53	+++
Z. . . .	Myocarditis, insuff. vv. mitr.	„ „ 1 g (cardiogen.)	46	—	—	++
Z. . . .	Myocarditis, stenosis vv. mitr.	Ins. hep. 1—2 g (cardiogen.)	56	—	—	++
P. . . .	Stenosis mitr., hepar moschatum.	Ins. hep. 2—3 g (cardiogen.)	71	26	45	++
L. . . .	Stenosis vv. mitr.	Ins. hep. 1 g (cardiogen.)	35	23	12	+
. . . . .	Stenosis et insuff. vv. mitr. myocarditis	Ins. hep. 1 g (cardiogen.)	43	17	26	++
P. . . .	Acromegalia	Ins. hep. 2 g	77	31	46	+++
B. . . .	Icterus catharrh.	„ „ 1—2 g	67	—	—	++
. . . . .	Angiocholitis, cholecystitis	„ „ 2 g	67	25	42	+++
W. . .	Icterus	„ „ 1 g	43	17	26	+
N. . . .	Hepatitis luetica	„ „ 2 g	56	17	39	++
Y. . . .	Lues hepatis	„ „ 1—2 g	43	20	23	++
. . . .	Angiocholitis	„ „ 1—2 g	43	17	26	++
kij. . .	Hyperglobulia	„ „ 1—2 g	56	17	39	++
kij. . .	Diabetes insipidus	„ „ 0—1 g	35	23	12	+

exstirpation und bei dem normalen Funktionieren der Nieren da Quantum des Harnstoffs im Blut abnimmt, *das Quantum der Amino säuren des Blutes sich vergrößert;* die injizierten Aminosäuren verwandel sich nicht in Harnstoff und tauchen in größeren Mengen im Urin auf Diese Auffassung wird durch die Arbeiten von *Gläßner*, *Falk*, *Saxl* *Taschau*, *Massuda*, *Epinger* u. a. unterstützt, welche bei Darreichung von Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure eine Hyperaminoacidurie be Kranken mit atrophischer Cirrhose, mit Lebertumoren, Diabetes, mi schweren Formen von Gelbsucht und Amyloidleber erhalten haben Ähnliche Versuche von *Bang* an hungernden Kaninchen zeitigten analoge Ergebnisse. Eine Zunahme des Gehaltes an Aminosäuren im Blute wurde bereits eine Stunde nach der Darreichung von Glykokol oder Alanin beobachtet. Es ist bereits darauf hingewiesen worden daß bei Einführung von Eiweiß per os keine Zunahme von Amino säuren im Blute beobachtet wird. Diese Erscheinung kommt auf den ersten Blick paradox vor, da ja nach der allgemein geltenden Ansich Eiweiß im Darme bis zu Aminosäuren abgebaut wird. Indes ist der Unterschied zwischen dem Effekt bei der Einführung von Aminosäuren und Eiweiß davon abhängig, daß bei Einführung von Eiweiß, deren Abbau im Darmtractus bis zu den Aminosäuren langsam und all mählich vor sich geht, eine plötzliche Überlastung des Blutes mit Aminosäuren, wie es in unserem ersten Falle stattgefunden hat ausbleibt. Vergleicht man den Zuckergehalt des Blutes bei Einführung von Traubenzucker oder Stärke mit dem Aminosäuregehalt des Blutes nach Einführung von Glykokoll oder Alanin, so ergibt sich ebenfalls ein Unterschied. Obwohl Stärke und Zucker Hyperglykämie erzeugen, geht die Verzuckerung der Stärke rasch und ausgiebig vor sich, während die Hydrolyse des Eiweißes nun viel langsamer zustande kommt. Während des Hungers infolge eingetretener Leberinsuffizienz und plötzlicher Überfüllung der Leber mit Aminosäuren ist die Leber nicht in der Lage, mit den Säuren fertig zu werden, infolgedessen tritt selbst bei Einführung von nur geringen Mengen von Aminosäuren Aminoacidämie ein. Die Gewebe vermögen ebenfalls die Aminosäuren aufzunehmen, welche dann ins Blut übergehen können.

Wir stellen uns dies so vor, daß zur Erhaltung des konstanten Niveaus der Aminosäuren im Blute normalerweise eine bestimmte Koordination zwischen den Zentren, Leber und Geweben vorhanden ist, indem die Haupt rolle eben der Leber zufällt, ähnlich wie im Zuckerstoffwechsel das Pankreas die ausschlaggebende Rolle spielt, wobei es gleichzeitig mit den Zentren verknüpft ist.

Unsere Ausführungen können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. *Bei Leberinsuffizienz in bezug auf Eiweißstoffwechsel.* Der Gehalt des RN im Blute ist erhöht, bei schweren Funktionsbeeinträchtigungen wird der RN-Gehalt des Blutes wesentlich gesteigert.

2. Folglich ist die Vermehrung des RN im Blute nicht nur bei Nieren, sondern auch bei Lebererkrankungen möglich.

3. Die Stickstoffmenge des Blutharnstoffes im Verhältnis zu dem RN ist bei Leberinsuffizienz in den meisten Fällen bedeutend herabgesetzt, in einigen — leicht erhöht.

4. Die Stickstoffmenge der aminosauren Fraktion bei ausgesprochener Leberinsuffizienz ist erhöht.

5. Während bei den Nierenerkrankungen die RN-Zunahme auf Kosten des Stickstoffes des Harnstoffes erfolgt, hängt sie bei den Lebererkrankungen *vielleicht* von der Vermehrung des N der aminosauren Fraktion des Blutes ab.

6. *In Fällen tiefgehender Leberveränderungen.* Die Vermehrung von RN und N Am kann parallel mit der positiven experimentellen Lävulosurie verlaufen.

7. In *manchen* Fällen von Cancer hepatis wird eine starke Zunahme von RN und N Am beobachtet, während die glykogenbildende Funktion noch erhalten ist. Wahrscheinlich sind die intakt gebliebenen Leberzellen noch in der Lage, den Zucker kompensatorisch zu assimilieren, vermögen aber nicht mehr, die völlige Umwandlung der Aminosäuren in Harnstoff zu bewerkstelligen.

8. Die größte Zunahme des RN und N Am wurde von uns bei der atrophischen, hypertrophischen und splenomegalischen Lebercirrhose beobachtet; besonders hohe Werte ergaben die atrophische Cirrhose und der Bantische Symptomenkomplex.

9. In den Zuständen von Coma hepaticum wurde eine starke Vermehrung von RN des Blutes bei bedeutender Hyperaminoacidämie beobachtet.

10. Die Fälle mit Leberechinokokken verliefen ohne Beeinträchtigung der Leberfunktion.

Literatur.

[1]) *Abderhalden*, Lehrbuch der Physiol. Chemie, 5. Aufl. 1923. — [2]) *Ascolli*, ...ch Nr. 24. — [3]) *Brodin*, Thèse de Paris 1913. — [4]) *Bang, Iwar*, Biochem. Zeitschrift **72**. 1915. — [5]) *Bang, Iwar*, Biochem. Zeitschr. **74**. 1916. — [6]) *Chauffard*, ...a presse médicale 1913, Nr. 91. — [7]) *Chauffard*, Bull. et mém. de la soc. méd. ...s hôp. de Paris. 1913, 29, 273. — [8]) *Dresel*, Die Erkrankungen des vegetativen ...ervensystems. Speziell. Pathol. und Therap. innerer Krankh. Kraus u. Brugsch ...24. — [9]) *Folin*, Journ. of biol. chem. **14**, 33. 1913. — [10]) *Gouget*, L'insuffisance ...patique, Encyclopéd. Scientifique. — [11]) *Gouget*, La presse méd. 1913, Nr. 24. — ... *Glässner*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1907. 336, 4 S. — [13]) *Eppinger* ...d *Charnas*, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, 78, 1. — [14]) *Frey*, Zeitschr. f. klin. Med.

1911, 72, 383. — [15]) *Falk* und *Saxl*, Zeitschr. f. klin. Med. **63**. 1911. — [16]) *Hugouneng*, Les acides aminées en biologie et en clinique. La presse méd Nr. 83. — [17]) *Hohlweg*, Zur Funktionsprüfung der Leber. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 41. — [18]) *Laquer*, Die Stellung der Leber in intermediär. Stoffwechsel. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 17. — [19]) *Lepehne*, Praxis der Leberfunktionsprüfung. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 2. — [20]) *Lepehne*, Die Leberfunktionsprüfung. Sammlg. zwangl. Abhandl. aus dem Gebiete der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1923. — [21]) *Labbé* und *Bith*, nach Nr. 19. — [22]) *Lewy, F.*, Vračebnoe delo 1923, Nr. 11 u. 12. — [23]) *Lewy, F.*, Die Lehre vom Tonus und Bewegung. Berlin 1923. — [24]) *Michailow*, Narusch. glaw. widel. funkt. potschek pri chron. nephr. 1913. — [25]) *Matthes*, Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten 1923. — [26]) *Prage, Clementino*, Le foie dans la paludisme chronique. Rev. de méd. 1913. — [27]) *Leschke-Scheider*, und *Toenissen* nach *I. Magat.* Vračebnoe obozrenie 1924, Nr. 4. — [28]) *Eppinger*, Hepato-lienale Erkrankungen 1920. — [29]) *Pincussen*, Mikromethodik 1921. — [30]) *Strauss*, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 44, 45. — [31]) *Taschau*, Jahrb. f. Kinderkrankheiten 1913, S. 77. — [32]) *Massuda*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1911, S. 629. — [33]) *Bickel, A.*, Vračebnoe delo. 1923, Nr. 3—5. — [34]) *Oczacki*, nach Nr. 24. — [35]) *Brugsch* und *Schittenhelm*, Lehrbuch klin. Diagn. u. Untersuchungsmethoden 5. Aufl. 1921. — [36]) *Mörner* und *Sjöquist, von Noorden, Gumbich, Fawitzki*, nach Nr. 10. — [37]) *Mann, Frank, C.*, Journ. of the Americ. med. assoc. **85**, Nr. 19, S. 1472—1475. 1925, ref. Kongreßzentralbl. f. inn. Med. **42**, H. 4, S. 279. 1926. — [38]) *Gottschalk* und *Nonnenbruch*, zit. nach *Oppenheimer* Handbuch der Biochemie 8. 1925. — [39]) *Porak, R.*, zit. nach *Prokopenko*, Vračebnoe obozrenie 1926, S. 3.

(Aus dem Sanatorium Wölfelsgrund [Grafschaft Glatz].)
(Besitzer und leitender Arzt: Sanitätsrat Dr. *Richard Jaenisch.*)

Klinisch-experimentelles zur interferometrisch quantifizierten Blutfermentanalyse nach Abderhalden-Hirsch.

Von
Dr. **Gottfried Kühn**, Assistenzarzt.

(Eingegangen am 27. November 1926.)

Über die Frage der klinischen Wertigkeit der *Abderhalden*reaktion und ihre Modifizierung durch *Hirsch* liegen zahlreiche Arbeiten vor, insbesondere aus geburtshilflich-gynäkologischen Kliniken (Schwangerschaftsdiagnose, Geschlechtsvorhersage, Carcinomnachweis). Auch in der Klinik der Tuberkulose wurde die Methode angewandt (*Maercker*). Über den Nachweis endokriner Störungen mit ihr berichteten bisher nur *Himmelreich*, *Lahmann* und *Groedel*. Auch an gewichtigen Stimmen, die dagegen sprechen, fehlt es nicht (*Grote*, *Hellmuth*, *Kaufmann*). Hier seien unsere Ergebnisse an 50 klinischen Fällen statistisch wiedergegeben.

Tabelle 1.

Zahl der Fälle	Klinische Diagnose		Abbau-Diagnose	gar nicht	mit Erfolg	ohne behandelt
15	endogene Fettsucht	14 mal	Schilddrüse,	—	14	—
		1 mal	Hypophyse	—	1	—
15	Neurasthenie . .	12 mal	Schilddrüse	4	6	2
		1 mal	Schilddrüse, Testes	1	—	—
		1 mal	Schilddrüse, Epiphyse	—	1	—
		1 mal	normal	1	—	—
2	Hysterie	1 mal	Schilddrüse	—	—	1
		1 mal	Ovarien	1	—	—
3	Dysmenorrhöe . .	1 mal	Ovarien	—	1	—
		2 mal	Schilddrüse	—	2	—
4	Hypotonie[1]) . . .	4 mal	Schilddrüse	1	3	—
2	epileptiforme Anfälle	2 mal	Schilddrüse	—	2	—
1	Migräne[2]) . . .	1 mal	Schilddrüse	—	—	1
8	Basedowverdacht	6 mal	Schilddrüse	4	2	—
		2 mal	normal	2	—	—
50				14	32	4

[1]) Vgl. *Joachim*, *Martini*, *Munk*. [2]) Vgl. *Laudenheimer*.

Wir wandten die Methode bei solchen Patienten an, bei denen w
nach Erschöpfung der üblichen Untersuchungsmethoden nicht meh
recht in der Diagnose weiterkamen, so bei Neurasthenikern (vgl. d
Arbeiten von *Dattner*, *Redlich* und *Bumke* über endokrine Störunge
spez. der Schilddrüsenfunktion als Grundlage neurasthenischer B
schwerden), bei Dysmenorrhöe (*Schmitt*, Schilddrüsenfunktion un
Dysmenorrhöe), bei epileptiformen Anfällen (*Stern*). Ferner bei solche
bei denen der Verdacht auf endokrine Störungen nahe lag, also in
besondere bei Fettleibigen, bei denen hygienisch-diätetische Maßnahme
ohne wesentlichen Erfolg blieben.

Die gemachten Angaben über Behandlung gelten für Organotherapi
und zwar wurden verwandt Thyreoidin-*Merck*, Thyreoidin *Freund* un
Redlich, Thyreoglandol-*Grenzach*, Ovoglandol-*Grenzach*, Hypoloba
Freund und *Redlich*.

Unter „gar nicht behandelt" wurden auch alle die Fälle registrier
die zu kurze Zeit in unserer Beobachtung blieben, um ein sicher
Urteil über den therapeutischen Eefolg zu gewinnen. Die Statistik i
also eher zu ungünstig! Immerhin wurden von unseren 50 Fälle
32 durch die Blutuntersuchung so geklärt, daß wir mit zielbewußte
erfolgreicher Organotherapie einsetzen konnten.

Wertvolle Dienste leistete uns dagegen die Serumuntersuchung b
der Differentialdiagnose: *Hyper*- oder *Hypo*thyreoidismus. Von unsere
8 Fällen, die basedowoide Symptome boten, wiesen 2 normalen, 6 hyp
thyreotischen Abbau auf. Dieses Ergebnis wurde durch den klinische
Verlauf bestätigt; bei 2 Patienten konnten wir ausgezeichnete Thyre
glandolwirkung beobachten.

Haben wir also beim Kranken immerhin in 66% der Fälle diagnostis
und therapeutisch verwertbare Ergebnisse mit der Blutfermentanaly
gefunden, so ergaben sich beim Gesunden ganz variierende Werte. A
diese Tatsache wies bereits *Jacobi* und neuerdings *Grote* hin. Wir habe
zu diesem Problem Versuche[1]) angestellt, deren Ergebnisse hier mi
geteilt werden sollen. In der ersten Reihe wurde das Serum von ei
und derselben Person mehrmals in einem Zeitraum von etwa $^1/_2$ Jah
untersucht. Bei den weiblichen Blutspenden wurde *ein* Abbau währen
der Menstruation vorgenommen (Tabelle 2).

Es ergibt sich hier am Gesunden eine beträchtliche Differenz d
Interferometerwerte in den verschiedenen Zeiten. Jedoch ist auffälli
daß bei Fall 3, der klinisch das Bild eines hypotonischen Sympton
komplexes bot, eine bestehende Schilddrüseninsuffizienz sich bei 4 Unte
suchungen durch erhöhten Kolloidstrumaabbau manifestierte. Patient
reagierte gut auf Thyreoidin, was auch serologisch bei der 5. Unte

[1]) Herrn Professor *Hirsch*, der durch sein liebenswürdiges Entgegenkomm
die Durchführung ermöglichte, bin ich zu großem Danke verpflichtet.

Tabelle 2.

Name	Corpus luteum	Schilddrüse	Ovarien	Nebenniere	Hypophyse	Uterus
r. 1. Frl. E.R., 1.	12,32	24,08	15,12	17,30	5,04	20,16
25 J. [1]) 2.	8,40	25,20	15,68	21,84	6,16	14,56
3.	1,68	17,92	10,08	2,24	11,76	3,92
4.	1,68	10,08	7,84	5,04	1,68	7,84
5.	—	16,80	10,08	6,72	20,16	—
r. 2. Frl. J. B., 1.	19,04	9,52	11,76	3,36	6,72	12,32
39 J. [1]) 2.	12,88	2,24	13,44	5,60	1,68	19,04
3.	1,12	16,80	15,12	12,32	6,72	3,36
4.	7,84	16,80	11,76	3,36	2,24	6,72

Name	Basedow	Schilddrüse	Ovarien	Nebenniere	Colloid-Struma	Parenchym-Struma
r. 3. Fr. v. L., 1.	16,17	22,06	24,26	19,12	26,88	20,32
40 J. [1]) 2.	12,32	12,88	13,44	3,92	18,48	11,72
3.	8,40	9,52	10,64	3,36	12,88	5,60
4.	5,60	13,44	6,72	2,80	17,92	13,44
5.	15,68	15,68	16,24	5,60	13,44	17,92

Name	Leber	Schilddrüse	Testes bezw. Ovar.	Nebenniere	Hypophyse	Pankreas
r. 4. Herr 1.	1,68	7,28	8,96	4,48	6,16	5,60
R. H., 44 J. 2.	2,80	12,88	11,20	23,52	6,72	7,28
3.	4,48	12,32	10,08	8,96	6,16	5,60
4.	15,12	19,04	6,72	6,16	15,12	20,16
r. 5. Herr 1.	3,92	6,72	29,68	17,92	5,60	1,12
G. K., 25 J. 2.	3,36	6,16	5,60	6,16	1,12	3,36
3.	1,68	6,72	6,72	6,72	13,44	11,76
4.	6,16	14,00	12,32	2,24	2,80	2,24
5.	5,60	14,00	11,76	8,40	9,52	5,04
r. 6. Frl. 1.	2,80	7,84	4,48	23,52	20,72	5,60
A. W., 31 J. 2.	3,92	6,72	5,04	3,36	4,48	2,80
3.	15,68	16,80	21,84	19,60	12,80	16,80
[1]) 4.	17,92	26,88	21,84	8,40	12,88	6,72

ıchung deutlich wird. Die übrigen Versuchspersonen waren klinisch
›sund. Ohne den Fall 3 zunächst verallgemeinern zu wollen, möchte
h doch den Gedanken nicht von der Hand weisen, daß bei deutlicher
ysfunktion einer Drüse diese sich auch bei wiederholter Untersuchung
rmentanalytisch manifestieren wird. Es würde sich daraus die prak-
sche Folgerung für diagnostische Untersuchungen ergeben, *das Serum*
iederholt abbauen zu lassen, um möglichst sicher zu gehen. Im übrigen

[1]) Zur Zeit der Menstruation.

Tabelle 3.

Name	Gallenblase	Pankreas	Leber	Dünndarm	Magen	Hypophyse	Nebenniere	Ovarien bezw. Testes	Schild drüse
1. Frl. . . a)	15,68	6,72	2,80	17,92	10,08	11,20	6,72	12,88	15,6
b)	10,64	10,08	7,28	26,32	17,92	11,76	8,96	12,88	22,4
2. Frl. . . a)	10,08	1,68	2,24	15,68	5,60	7,84	2,80	5,60	7,2
b)	11,20	5,60	4,48	24,08	10,64	7,28	4,48	8,96	14,5
3. Frl. . . a)	23,52	5,60	2,80	19,60	5,04	20,72	23,52	4,48	7,8
b)	25,76	15,12	15,68	28,00	11,76	27,44	22,44	11,20	15,6
4. Frl. . . a)	3,36	2,80	1,68	14,56	5,60	7,84	6,16	8,40	7,8
b)	8,40	7,28	10,64	16,24	16,80	7,84	8,40	21,84	15,1
5. Frl. . . a)	1,68	8,96	1,12	6,72	17,92	6,72	13,32	15,12	16,8
b)	10,64	14,00	4,48	13,44	25,67	15,12	18,84	15,68	19,0
6. Frl. . . a)	1,68	3,92	2,80	22,40	5,60	2,80	2,24	6,72	5,6
b)	10,64	7,28	3,92	25,20	7,84	8,40	6,72	8,40	12,8
7. Frl. . . a)	4,48	8,96	4,48	18,48	15,68	15,12	17,92	6,72	16,8
b)	3,36	12,32	5,60	20,72	19,60	14,00	18,48	8,40	22,4
8. Frl. . . a)	22,40	9,52	14,86	21,84	19,60	20,16	6,72	10,08	16,8
b)	11,20	8,40	9,52	25,76	14,00	19,04	11,76	11,20	19,0
9. Frl. . . a)	9,52	2,80	3,92	14,56	8,96	4,48	3,36	5,04	6,7
b)	15,68	24,44	4,48	23,52	8,40	5,04	2,80	8,40	12,3
10. Frl. . a)	12,32	1,68	3,92	21,28	11,76	4,48	2,80	15,12	2,8
b)	11,20	1,68	5,60	12,32	15,12	6,72	3,36	11,76	7,2
11. Herr . a)	16,80	5,04	5,60	12,32	13,44	9,52	8,40	11,76	14,0
b)	14,56	9,52	6,72	11,20	19,04	7,84	11,76	15,12	13,4
12. Herr . a)	8,40	11,76	1,68	24,08	6,72	13,44	6,72	6,72	6,7
b)	11,76	12,88	5,04	31,36	8,96	11,20	6,72	7,84	12,3
13. Herr . a)	1,68	3,36	3,36	8,96	4,48	1,12	6,16	5,60	6,
b)	7,84	8,40	3,36	7,84	7,28	5,60	6,72	10,08	7,
14. Herr . a)	10,08	1,12	3,92	3,36	8,40	5,60	17,92	29,68	6,
b)	1,68	12,32	2,24	1,12	11,20	12,32	7,84	5,04	14,
15. Herr . a)	5,60	7,28	2,80	22,40	16,24	6,72	23,52	11,20	12,
b)	14,56	40,32	8,96	24,69	16,80	13,44	20,16	20,16	20,
16. Herr . a)	12,88	5,60	1,68	6,72	6,16	6,16	4,48	8,96	7,
b)	3,92	3,36	1,68	2,24	1,68	7,84	2,80	3,92	4,
17. Herr . a)	3,36	5,60	2,24	16,80	8,96	3,36	8,40	5,04	19,
b)	7,28	13,44	5,04	16,80	18,48	6,16	20,16	11,20	22,
18. Herr. a)	3,36	2,24	2,80	3,92	8,96	2,80	2,40	4,48	3,
b)	11,20	17,36	3,36	15,68	17,92	10,08	9,52	13,44	11,
19. Herr . a)	11,20	3,92	6,72	24,08	11,20	2,24	5,60	16,24	15,
b)	15,68	25,20	9,52	21,28	29,12	3,36	16,24	22,96	16,
20. Herr . a)	13,44	20,16	15,12	24,64	20,16	15,12	6,16	6,72	19,
b)	27,44	19,04	11,76	22,96	15,68	25,20	8,96	28,00	23,

st der Abbau während der Periode fast durchweg erhöht, so daß wir an ler alten Vorschrift festhalten werden, das Serum nur im Internenstruum zu entnehmen. Freilich könnte man daran denken, daß eine twaige Insuffizienz sich gerade am deutlichsten während der Menstruation achweisen lassen möchte. Doch stehen diesbezügliche Versuche und Beweise noch aus.

Eine wiederholt gemachte Beobachtung erscheint mir noch bemerkensvert, wofür ich Fall 5 als Beispiel erwähnen möchte: es findet sich hier beim Schilddrüsenabbau Übereinstimmung bei der 1. und 3. Unteruchung einerseits, bei der 4. und 5. andererseits. Die betreffenden)pzimnummern waren bei 1: 342, bei 3, 4 und 5: 447. Wir haben also 1 1 und 3 trotz verschiedener Opzime den gleichen Abbauwert, in und 5 bei gleicher Opzimnummer ebenfalls, und bei 3 und 4 trotz leicher Opzimnummer verschiedene Abbauwerte, also alle Möglichkeiten.)iese Beobachtung scheint mir für eine gewisse Gleichmäßigkeit in der Ierstellung der Opzime zu sprechen.

In einer 2. Versuchsreihe wurde das Blut von klinisch gesunden 'ersonen — Ärzte, Krankenschwestern, Dienstpersonal im Alter von 7—44 Jahren — einmal früh nüchtern, darauf $^3/_4$ Stunde nach Beendigung des Frühstücks entnommen, bei den weiblichen Versuchsersonen außerhalb der Periode. In der Tabelle 3 sind unter a) die Verte vor dem Frühstück, unter b) die nach demselben aufeführt.

Wir finden bei allen 20 Versuchen eine Differenz des Organabbaues, nd zwar in der Mehrzahl der Fälle einen höheren Abbau aller Organe ach dem Frühstück. Ein durchweg geringerer Abbau aller Organe ach dem Frühstück gelangte in keinem Falle zur Beobachtung. In 5 Fällen wurde das eine oder andere Organ nach dem Frühstück iedriger abgebaut. In einigen Fällen zeigten einzelne Organe vor und ach dem Frühstück die gleichen Abbauwerte. Zur deutlicheren Veranschaulichung diene folgende Tabelle; wobei bedeutet: + höherer, - niederer, = gleicher Abbau nach dem Frühstück im Vergleich zum üchternwert.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ldrüse .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+
drüse .	=	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	—	+	—	+	+	+	—
nniere .	+	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+	=	+	—	—	—	+	+	+	—
physe .	+	+	—	=	+	+	—	—	+	+	—	—	+	+	+	+	=	+	—	—
n . . .	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	—
darm .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	—	—	+	—	+	+	+	+
. . .	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	=	—	+	=	+	+	+	+
reas . .	+	+	+	+	+	+	+	—	+	=	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+
nblase .	—	+	+	+	+	+	—	—	+	—	—	+	+	—	+	—	+	+	+	+

Es ergibt sich also nicht mit absoluter Sicherheit, daß die Verdauun den Organabbau im Sinne einer durchgehenden Steigerung beeinfluß Aber bevor nicht in einer Versuchsreihe, die sich auf mindestens 6malig Blutentnahme pro Tag zu erstrecken hätte, eine optimale Zeit für ein diagnostische Blutentnahme gefunden wird, werden wir gut tun, an de Vorschrift von *Hirsch* festzuhalten, die eine Serumgewinnung frü nüchtern vorsieht. Es ist natürlich denkbar, daß eine Untersuchun am Abend, nach den Anstrengungen des Tages, eine Insuffizienz vielleich deutlicher aufdecken könnte, doch bleibt eine Bestätigung dieser An nahme abzuwarten.

Zusammenfassung.

1. Bei 50 ausgewählten klinischen Fällen ergab die Blutferment analyse nach *Abderhalden-Hirsch* 32 mal eine diagnostische Klärung die erfolgreiche Organotherapie ermöglichte, d. h. in 64%, Versager 8% 28% scheiden wegen zu kurzer Beobachtungszeit aus.

2. Es ist zunächst auf Grund von 26 Versuchen daran festzuhalten die Untersuchung früh nüchtern, bei weiblichen Patienten im Inter menstruum vorzunehmen.

Literatur.

Abderhalden, Die Abderhaldensche Reaktion. Berlin 1922. — *Bleyer, I* (Basel), Schweiz. med. Wochenschr. 1926, Nr. 20. — *Boehm,* Jahresk. f. ärztl Fortbild. **8**, S. 50. 1926. — *Duwe,* Arch. f. Gynäkol. **124**, H. 1. — *Dattner*, Zentralb f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **41**. 1925. — *Dyroff, R.* (Erlangen), Monatsschi f. Geburtsh. u. Gynäkol. **73**, H. 3/4. 1926. — *Grote, L. R.* (Weißer Hirsch), Klin Wochenschr. 1926, Nr. 22. — *Groedel* und *Hubert,* Münch. med. Wochensch 1926, S. 1738. — *Himmelreich,* Med. Klinik 1920, Nr. 49. — *Hirsch, P.*, Klin Wochenschr. 1925, S. 1365—1412. — *Hirsch, P.*, Vortrag der Med. Ges. Gießen 18. V. 1926. — *Hellmuth,* Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 1484. — *Joachim* Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 648. — *Jacobi,* Zeitschr. f. d. ges. Neuro u. Psychiatrie **83**. 1923. — *Küster* und *Bode,* Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **80**, 13 1923. — *Kleesattel,* Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 18. — *Kaufmann* (Köln), Klin Wochenschr. 1926, Nr. 34. — *Lahmann,* Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 150 — *Landenheimer*, Therapie d. Gegenw. 1922, S. 204. — *Martini, P.*, Ärztl. Verei München, 2. VI. 1926. — *Musa, G.*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1926, Nr. 9. — *Maercke* Vortrag d. Med.-naturwiss. Ges. Münster, 1. II. 1926. — *Munk, F.*, Med. Klini 1926, S. 1444. — *Runge,* Zentralbl. f. Gynäkol. 1926, Nr. 20 u. 23. — *Redli* und *Bumke,* Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **41**. 1925. — *Ritterhau* Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, Nr. 50. — *Stern,* Therapie d. Gegenw. 1926, H. 8/ — *Streck,* Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, Nr. 18. — *Schnupp,* Dtsch. med. Wochensch 1926, H. 22. — *Schmitt,* Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, S. 2449. — *Volkmann,* Dtsc med. Wochenschr. 1926, H. 16. — *Volkmann,* Zentralbl. f. Gynäkol. 1926, Nr. — *Volkmann,* Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 19 und Nr. 34. — *Wolff,* Vortrag d Hufelandischen Ges. Berlin, 11. III. 1926. — *Zondeck,* Die Krankheiten der end krinen Drüsen. Berlin 1923.

(Aus der I. medizinischen Abteilung des Krankenhauses Wieden. — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *Maximilian Sternberg.*)

Über den Einfluß des Adrenalins auf die Acetonausscheidung in verschiedenen Krankheitszuständen.

Von

Dr. Sigmund Hirschhorn und Dozent Dr. **Leo Pollak.**

(Eingegangen am 27. Oktober 1926.)

In zahlreichen Untersuchungen ist die Abhängigkeit der Ketonkörperausscheidung von dem Gehalte der Nahrung an den 3 Hauptnahrungsstoffen, sowohl bei Diabetikern als auch Nichtdiabetikern, erforscht und weitgehend geklärt worden. Aus ihnen ist die Scheidung der Nährstoffe in ketogene und antiketogene erwachsen, unter welchen letzteren bekanntlich Stoffe verstanden werden, durch deren Einbeziehung in den Stoffwechsel die Bildung von Ketonkörpern gehemmt oder der Abbau intermediär gebildeter Ketonkörper gefördert wird. Wenig untersucht wurde aber bisher, ob die Ausscheidung von Ketonkörpern auch durch Substanzen beeinflußbar ist, die schon wegen ihrer geringen Menge nicht als Quelle dieser Körper oder als antiketogene Stoffe in dem oben definierten Sinne in Betracht kommen, sondern als Reiz- resp. Hemmungsstoffe der Ketogenese angesehen werden müssen. Mit anderen Worten, die *Pharmakologie der Ketogenese* ist bis heute noch ein nahezu unbebautes Feld geblieben. Und doch wären von dieser Seite manche Einblicke zu erhoffen, nicht zuletzt bezüglich der gerade in der letzten Zeit vielfach diskutierten Frage, ob den Proteinkörpern, abgesehen von ihrer Bedeutung als Ketonmuttersubstanzen, ein Einfluß im Sinne einer Reizwirkung auf die Ketogenese zukommt. Auch für das interessante, gleichfalls erst in den letzten Jahren wieder bearbeitete Problem der größeren oder geringeren Disposition zur Ketonkörperbildung bei verschiedenen Individuen, wie bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen wäre die Auffindung derartiger Reizkörper wertvoll, weil man sie zu einer Art Funktionsprüfung der Acetonbereitschaft benützen könnte.

Wir haben versucht, die verstärkende Wirkung, welche eine *Adrenalininjektion* auf eine bereits vorhandene Acetonurie ausübt, in dem eben erörterten Sinne zu verwenden. Bereits im Jahre 1914 hat der eine von uns (*P.*) in einer experimentellen Untersuchung am totalphlorrhizindiabetischen, hungernden Kaninchen gefunden, daß Adrenalin die

Acetonausscheidung, wenn sie in mehrstündigen Harnportionen be-
stimmt wird, deutlich steigert, und daß diese Wirkung durch Ergotoxin
vollständig aufgehoben werden kann. Da das Ergotoxin bekanntlich die
blutzuckersteigernde Wirkung des Adrenalins aufhebt, diese letztere
aber nachgewiesenermaßen im wesentlichen durch eine überstürzte Ver-
zuckerung des Leberglykogens hervorgerufen wird, so war damit die
Abhängigkeit der Acetonkörpervermehrung von dem Absturz der Gly-
kogenkonzentration in der Leber nachgewiesen. Diese Untersuchungen
mußten damals aus äußeren Gründen abgebrochen werden und wurden
auch nicht publiziert (sondern nur gelegentlich von Diskussionen er-
wähnt). Inzwischen wurde auch von anderer Seite über die Einwirkung
von Adrenalin auf die Ketonkörperbildung berichtet. *R. S. Hubbard*
und *F. R. Wright*[1]) haben gezeigt, daß bei normalen Menschen die Aceton-
werte des Blutes nach subcutaner Injektion von $^1/_2$ bis 1 mg Adrenalin
in einem Teil der Fälle ansteigen. Die untersuchten Personen nahmen
nur während der unmittelbaren Versuchsperiode keine Kohlehydrate
zu sich. Ferner berichtet *Beumer*[2]), daß er bei Säuglingen 12 Stunden
nach der letzten Nahrungszufuhr durch Adrenalin das Auftreten von
Aceton im Harn provozieren konnte (2 Versuche, lediglich qualitative
Bestimmung). Während der Durchführung der vorliegenden Arbeit
erschien schließlich eine ausführliche experimentelle Studie von *Raab*[3])
über die Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Hormone. In dieser
Arbeit wird unter anderem nachgewiesen, daß bei Hunden ganz regel-
mäßig nach 15—20stündigem Hunger durch subcutane Adrenalininjek-
tionen eine deutliche Zunahme der Blutketonwerte erzielt werden kann.
Gleichzeitig findet ein Absinken der Blutfettwerte statt.

Wir haben zunächst bei einer Reihe von Stoffwechselgesunden, rich-
tiger gesagt, von nichtdiabetischen Personen, durch Kohlehydratenzug,
eine meßbare Acetonausscheidung hervorgerufen und den Einfluß einer
subcutanen Adrenalininjektion auf die Größe derselben untersucht.
Im 2. Teil unserer Arbeit wurde dann der gleiche Versuch bei Diabetikern
durchgeführt. In der Mehrzahl der Fälle haben wir uns mit der Bestim-
mung des Wertes für Aceton und Acetessigsäure begnügt, in einigen
wurde gleichzeitig auch β-Oxybuttersäure quantitativ bestimmt. Im
ganzen wurde der Versuch an 24 Personen durchgeführt, an einigen der-
selben zu wiederholten Malen.

Zur *Methodik* wäre zu bemerken, daß wir unsere Versuchspersonen nicht
auf eine kohlehydratfreie Vorperiode von gleicher Dauer gesetzt haben.
Einerseits war dies aus äußeren Gründen nicht immer möglich, anderer-
seits war es unser Bestreben, zumindest in einem Teile der Fälle in der
der Adrenalininjektion vorhergehenden Periode eine Acetonausscheidung
von annähernd derselben Stärke hervorzurufen, weil dies die beste Ver-
gleichsmöglichkeit für den Adrenalineffekt ergeben mußte. Zur Errei-

chung dieses Zieles wäre aber die schematische Anwendung einer gleichlangen Vorperiode kohlehydratfreier Kost unzweckmäßig gewesen, da ja die Neigung zur Acetonausscheidung bei einzelnen Personen und insbesondere auch bei den Diabetikern verschieden ist. Der Harn wurde in einem Teile der Versuche in 3stündigen, in den andern in 4stündigen Perioden abgegrenzt, nur die Nachtportion umfaßt einen Zeitraum von 12 Stunden. Die Acetonwerte derselben sind in den Protokollen durch 3 bzw. 4 dividiert. Die Bestimmung des Acetons erfolgte nach der Methode von *Embden-Schmitz*. β-Oxybuttersäure wurde nach *Lublin*[4]) in der von *Goldblatt*[5]) angegebenen Modifikation bestimmt.

Von Adrenalinpräparaten wurde teils Adrenosan (Sanabo), teils Tonogen (Richter), teils Suprarenin (Höchst) alle in 1 pro Mille-Lösung verwendet.

Versuche.

A. *Stoffwechselgesunde.*

Fall 1. Dr. S. H., 27 Jahre alt. Mittel ernährt, gesund. Letzte kohlehydrathaltige Mahlzeit am 7. X. 1924 17 Uhr, von da ab bis 8. X. 21 Uhr vollständiger Hunger, dann kohlehydratfreie Kost bis zum Abschluß des Versuches.

Oktober 1924	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch.%	mg-%	Menge in mg	
8. 6—12 Uhr	450	—	0,1	2 × 0,2	
12—18 „	95	—	7,5	2 × 3,6	
9. 18— 6 „	500	—	2,0	4 × 2,5	
6— 9 „	170	—	2,2	3,8	
9—12 „	150	—	3,2	4,9	
12—15 „	110	—	3,5	3,8	
15—18 „	180	—	1,7	3,0	
10. 18— 6 „	580	—	2,8	4 × 4,1	
6— 9 „	180	?	3,9	7,0	8 Uhr 30 Min. subcutan 1 ccm Adrenosan. Blutdruck: 8 Uhr 20 Min. 105 mm Hg; 8 „ 40 „ 115 mm Hg; 9 „ 135 mm Hg. Blutzucker: 8 „ 30 „ 0,132 %; 9 „ 30 „ 0,208 %
9—12 „	120	Sp.	*16,3*	*19,5*	Nach der Injektion Blässe, Herzklopfen, Zittern.
12—15 „	95	—	4,1	3,9	
15—18 „	100	—	2,6	2,6	
11. 18— 6 „	550	—	3,1	4 × 4,3	
6—18 „	500	—	3,7	4 × 4,6	

Die Acetonausscheidung ist am Vor- und am Nachtage sowohl erzentuell als absolut genommen außerordentlich gleichmäßig. Die Virkung des Adrenalins macht sich sehr rasch geltend, da schon in der 'eriode von 6—9 Uhr, in welche nur $^1/_2$ Stunde der Adrenalinwirkung illt, ein leichter Anstieg der Acetonwerte zu verzeichnen ist. In der

folgenden 3stündigen Periode beträgt die Mehrausscheidung an Aceton ca. 16 mg. In der nachfolgenden Periode ist wieder der ursprüngliche Wert erreicht.

Fall 2. Br. E., 56jähriger Mann mit vorgeschrittener Lungentuberkulose. Hochgradig abgemagert. Zur Zeit der Untersuchung subfebrile Temperaturen. Kohlehydratfreie Kost seit 6. I.

Januar 1926	Harn	Aceton		β-Oxybuttersäure		Anmerkung
	Menge Spez. Gew.	mg-%	Menge in mg	mg-%	Menge in mg	
7. 18— 6 Uhr	300/26	7,7	3 × 7,7	9,8	3 × 9,8	
6—10 „	220/22	2,4	5,3	17,3	38,0	
10—14 „	110/23	*16,0*	*17,6*	*43,5*	*47,9*	10 Uhr subcutan 1 ccm Suprarenin Höchst. Blutdruck: 9 Uhr 120 mm Hg 10 „ 30 Min. 150 mm Hg 10 „ 45 „ 150 mm Hg 11 „ 134 mm Hg Blutzucker: 9 „ 50 „ 0,097 % 11 „ 0,185 %
14—18 „	50/—	2,4	1,2	6,8	3,4	
8. 18— 6 „	220/23	2,4	3 × 1,8	11,3	3 × 8,3	
6—10 „	80/24	1,5	1,2	12,8	10,2	
10—14 „	120/21	1,9	2,3	6,0	7,2	
14—18 „	100/22	1,5	1,5	7,5	7,5	

Die Höhe der Acetonausscheidung ist annähernd dieselbe wie im vorigen Versuch, ebenso die Steigerung durch Adrenalin. Die zur Zeit des Versuches bestehenden subfebrilen Temperaturen bis 37,3° C haben demnach den Adrenalineffekt nicht beeinflußt. Auch in diesem Falle beschränkt sich die Adrenalinsteigerung sowohl was die Werte nach *Embden-Schmitz* (Aceton und Acetessigsäure), als für die β-Oxybuttersäure anbetrifft, auf einen Zeitraum von 4 Stunden. Die Zunahme der β-Oxybuttersäure ist relativ geringer als die des Acetons. Der Blutzucker erreicht nach Adrenalin annähernd dieselbe Höhe wie im Versuche 1, was hervorgehoben werden soll, da die bald darauf stattgefundene Obduktion den Bestand einer Fettleber aufdeckte, die Leber also wahrscheinlich bereits zur Zeit des Versuches glykogenarm war.

Nachdem festgestellt war, daß Adrenalin auch beim Menschen einen deutlichen Einfluß auf die Acetonkörperausscheidung ausübt, war zu untersuchen, ob dieser stark genug ist, um die antiketogene Wirkung kohlehydrathaltiger Nahrung zu kompensieren. Wir haben daher mehreren stoffwechselgesunden Personen, die sowohl in der Vorperiode, als während der Adrenalinperiode gemischte Kost mit genügendem Gehalte an Kohlehydraten zu sich nahmen, Adrenalin injiziert und den Harn untersucht. Da in diesen Fällen der Jodverbrauch des Destillates nach *Embden-Schmitz* naturgemäß nur minimal war, haben wir es vorgezogen, denselben in den Tabellen direkt in ccm $n/_{10}$ Jod für je 100 cm Harn anzu-

geben und nicht auf Aceton umzurechnen, weil es sehr fraglich ist, ob die hier bestimmten jodbindenden Substanzen überhaupt Acetonkörper sind. Tatsächlich ist auch die sehr empfindliche *Engfeld*sche[6]) Modifikation der Probe nach *Rothera*, welche bereits bei Mengen von 0,3 mg-% einen positiven Ausschlag gibt, in den folgenden Versuchen negativ, höchstens gelegentlich zweifelhaft ausgefallen.

Fall 3. K. W., 53jähriger Mann. Gastritis chronica.

Juli 1926	Harn Menge Spez. Gew.	n/10 Jod ccm für 100 ccm Harn	Anmerkung
6. 14—18 Uhr	210/26	0,05	
7. 18— 6 „	750/13	0,05	
6—10 „	140/17	0,30	
10—14 „	150/19	0,15	
14—18 „	180/21	0,20	
8. 18— 6 „	400/08	0,00	
6—10 „	150/25	0,10	
10—14 „	90/—	*0,20*	10 Uhr 15 Min. subcutan 1 ccm Tonogen „Richter“. Blutzucker: 10 Uhr 0,104%, 11 „ 0,193%
14—18 „	250/25	0,05	

Fall 4. M. N., 26jähriger Mann. Ulcus duodeni.

Juli 1926	Harn Menge Spez. Gew.	n/10 Jod ccm für 100 ccm Harn	Anmerkung
			Therapie: 1 mal täglich 0,0005 Atropin. sulf. subcutan und Natr. bicarb. p. o. mehrmals täglich.
6. 14—18 Uhr	460/21	0,05	9 Uhr 0,0005 g Atropin subcutan.
7. 18— 6 „	540/16	0,00	
6—10 „	250/22	0,00	9 Uhr 0,0005 g Atropin subcutan.
10—14 „	200/17	0,10	
14—18 „	300/13	0,10	
8. 18— 6 „	280/14	0,05	
6—10 „	210/16	0,10	8 Uhr 30 Min. 0,0005 g Atropin subcutan.
10—14 „	230/10	*0,20*	10 „ 1 ccm Tonogen „Richter“ subcut.
14—18 „	250/14	0,10	

Nach diesen Versuchen ist es also bei gleichzeitiger Kohlehydratzufuhr nicht möglich, durch Adrenalin eine meßbare Acetonausscheidung zu erzielen. Es genügt aber bereits, daß die Versuchspersonen vom Abend des Vortages bis zum Abschlusse der Adrenalinperiode, d. h. also ca. 18 Stunden nüchtern bleiben, um einen, wenn auch schwachen Adrenalineffekt zu erzielen. Die folgenden 3 Versuche lassen dies erkennen.

Fall 5. G. R., 30jähriger Mann. Ulcus duodeni.

Juni 1926	Harn	Aceton		Anmerkung
	Menge Spez. Gew.	mg-%	Menge in mg	
28. 6—8 Uhr	180/13	neg.	neg.	
8—10 „	140/22	*1,2*	*1,7*	8 Uhr 10 Min. 1 ccm Adrenosan subc. Starkes Herzklopfen, Blässe, Zittern und Kältegefühl. Blutzucker: 8 Uhr 0,095%
10—12 „	80/—	0,9	0,7	9 „ 10 Min. 0,236%

Fall 6. A. K., 31jährige Frau. Ulcus duodeni.

Juli 1926	Harn		Aceton		*Engfeldt-Rothera*	Anmerkung
	Menge	Sacch.	mg-%	Menge in mg		
2. 6—8 Uhr	90	neg.	0,8	0,7	Spur	
8—12 „	60	pos.	*2,0*	*1,2*	pos.	8 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan. Zittern und Herzklopfen.

Fall 7. P. J., 19jährige Frau. Rekonvaleszentin nach Angina.

Juli 1926	Harnmenge	Aceton		*Engfeldt-Rothera*	Anmerkung
		mg-%	Menge in mg		
2. 6—8 Uhr	60	0,7	0,4	Spur	
8—10 „	160	*0,9*	*1,4*	schwach pos.	8 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan. Blutzucker: 8 Uhr 0,104%
10—12 „	50	0,6	0,3		9 „ 0,217%

Die Zunahme des Jodverbrauches in der Adrenalinperiode ist wohl äußerst gering, aber in allen 3 Versuchen sicher nachweisbar. Der Ausfall der Reaktion nach *Engfeldt-Rothera* gibt die Berechtigung, den vermehrten Jodverbrauch auf Aceton zu beziehen.

Es ist auffallend, daß in diesen Versuchen die durch Adrenalin bewirkte Mehrausscheidung höchstens 1—2 mg beträgt, gegenüber einer Zunahme von etwa 16 mg in den Fällen mit längerer kohlenhydratfreier Vorperiode. Antiketogene Einflüsse der Nahrungszufuhr können hier kaum mehr eine Rolle spielen, da die Zunahme des Blut- und Gewebszuckers nach der letzten kohlehydrathaltigen Mahlzeit längst abgeklungen sein muß, ein dem Adrenalin antagonistischer Zustrom von Zucker in die Leber daher sicher nicht mehr stattfindet. Daß Unterschiede in der Höhe des Glykogengehaltes der Leber hierfür kaum verantwortlich gemacht werden können, geht aus den Erörterungen am Schlusse der Arbeit hervor. Es zeigt sich also, daß Adrenalin erst dann einen stärkeren acetonvermehrenden Einfluß ausübt, wenn die Acetonkörperbildung bis zu einem gewissen Grade bereits im Gange ist.

Die folgenden beiden Fälle zeigen, daß ein akuter infektiöser Prozeß die in Rede stehende Wirkung des Adrenalins verstärkt. Es ist dies besonders deshalb interessant, weil die in solchen Fällen nicht selten beobachtete spontane Acetonausscheidung bisher gewöhnlich als Karenzacetonurie gedeutet wurde [vgl. z. B. *von Noorden*[6a])]. Unsere Versuchsanordnung lehrt, daß hier doch eine erhöhte Acetonbereitschaft zumindest mit im Spiele ist.

Fall 8. Z. M., 22jährige Frau, bisher gesund, seit einigen Tagen fieberhafte Angina tonsillaris. Am Versuchstage abendliche Temperatursteigerung bis 37,4°. In den letzten Tagen nur sehr geringe Nahrungsaufnahme (etwas Milch). Da im Harne Spuren von Aceton vorhanden waren, wurde sofort mit dem Versuche begonnen.

Oktober 1924	Harnmenge	Aceton		Anmerkung
		mg-%	Menge in mg	
24. 6— 9 Uhr	110	1,9	2,1	
9—12 „	120	2,3	2,7	
12—15 „	135	*18,0*	*24,4*	14 Uhr 20 Min. 1 ccm Adrenosan subcut.
15—18 „	120	*28,9*	*34,6*	Herzklopfen, Blässe, Zittern.
25. 18— 6 „	260	1,0	2,6	Zucker in sämtlichen Harnportionen neg.

In diesem Versuche, dessen Vor- und Nachwerte denen der Fälle 1 und 2 naheliegen, ist die Wirkung des Adrenalins deutlich stärker, die Mehrausscheidung beträgt über 50 mg Aceton. Der Anstieg erfolgt wiederum bereits innerhalb der ersten 40 Min. und ist nach 4 Stunden abgeklungen.

Im nächsten Falle handelt es sich um einen Rekonvaleszenten nach Gelenkrheumatismus, der am Vormittage des Adrenalinversuches einen fieberhaften Nachschub bekam. Die Versuchsanordnung war hier die gleiche wie in den Versuchen 5—7, d. h. es ging der Adrenalininjektion nur eine 12stündige Kohlehydratkarenz voraus.

Fall 9. P. R., 22jähriger Mann, Rekonvaleszent nach akutem Gelenkrheumatismus.

Juni 1926	Harnmenge	Aceton		*Engfeldt-Rothera*	Anmerkung
		mg-%	Menge in mg		
28. 6— 8 Uhr	150	0,5	0,8	Spur	
8—10 „	60	*7,9*	*4,7*	stark pos.	8 Uhr 15 Min. 1 mg Adrenosan subcutan. Neuerliche Gelenkschmerzen, Zittern, Herzklopfen. Um ½10 Uhr 38,1°.
10—12 „	90	0,9	0,8	schwach pos.	

Auch bei dieser Versuchsanordnung kommt also die erhöhte Acetonbereitschaft, welche mit einem fieberhaften Infekt verbunden ist, zu deutlichem Ausdruck.

Besonders interessant mußte es sein, wie sich *Gravide* bei dieser Art der Funktionsprüfung verhalten. *Porges* und *Novak*[7]) haben gezeigt, daß Gravide unter alimentären Bedingungen bereits mit der Legalschen Probe nachweisbare Acetonmengen ausscheiden, unter welchen der Harn Nichtgravider noch frei von Aceton bleibt. Ebenso sind die während einer kohlehydratfreien Kostperiode von Graviden ausgeschiedenen Acetonmengen besonders hoch. Ähnlich wie die normale Gravidität verhält sich die extrauterine. Auch bei Cysten des Corpus luteum konnte in 75% der Fälle eine erhöhte Acetondisposition nachgewiesen werden.

Wir haben im folgenden 3 Fälle, die sich in den ersten Monaten der Gravidität befanden und an Hyperemesis verschiedenen Grades litten, der Adrenalinprobe unterworfen. Wegen des Erbrechens war die Einhaltung einer bestimmten Kost nicht möglich. Alle 3 Patientinnen waren auf Milchdiät gesetzt und schieden bei dieser geringe Acetonmengen aus:

Fall 10. A. F., 30 Jahre alt, aufgenommen am 22. IX. 1924. In der Vorgeschichte 2mal Gelenkrheumatismus. Patientin ist derzeit im 3. Monate der Gravidität (1. Schwangerschaft). Erbricht seit 5 Wochen, zeitweise hierbei Schmerzen im Oberbauche. Während dieser Zeit hat sie 12 kg an Gewicht verloren. Hochgradige Obstipation. Stark abgemagerte Patientin mit normalem Organbefunde. Bereits bei der Aufnahme fällt ein deutlicher Acetongeruch auf. In den ersten Tagen des Spitalaufenthaltes erbricht Patientin jede Nahrung. Über den Verlauf der Acetonausscheidung orientiert die Tabelle.

September 1924		Harn		Aceton		Anmerkung
		Menge	Sacch.	mg-%	Menge in mg	
25.	18— 6 Uhr	102	—	94,5	3 × 31,8	
	6—10 „	51	—	163,2	83,3	
	10—14 „	28	—	142,7	40,0	
	14—18 „	49	—	179,4	87,9	Häufig erbrochen.
26.	18— 6 „	112	—	117,9	3 × 44,0	
	6—10 „	50	Spur	187,0	93,5	
	10—14 „	122	st. pos.	*204,0*	*248,9*	9 Uhr 40 Min. subcutan 1 ccm Adrenosan. Nachher Zittern, Schwindel, Herzklopfen.
	14—18 „	44	Spur	141,2	62,1	Viel erbrochen. Abends 37,1°.
27.	18— 6 „	143	—	86,0	3 × 41,0	
	6—10 „	38	—	112,6	42,8	
	10—14 „	33	—	*92,4*	*30,5*	9 Uhr 45 Min. 15 E Insulin subcutan.
	14—18 „	22	—	54,3	11,9	Im Laufe des Tages nur 2mal erbrochen.
28.	18—14 „	250	—	40,0	5 × 20,0	

Die 24stündige Acetonausscheidung am Vortage des Adrenalinversuches beträgt etwa 300 mg, ist also für Hyperemesis nicht besonders hoch. Wahrscheinlich wurde doch etwas Nahrung resorbiert. Der Adre-

nalineffekt ist in diesem Falle ganz wesentlich größer als in den bisherigen Versuchen. Das Plus an Aceton beträgt mindestens 150 mg. Der Anstieg erfolgt prompt und ist nach 4 Stunden abgeklungen. Am folgenden Tage erhält die Patientin Insulin, worauf die Acetonausscheidung sich schnell vermindert, auch das Erbrechen wird günstig beeinflußt.

Fall 11. H. P., 25 Jahre alt. In der Kindheit Ikterus, mit 16 Jahren hysterische Anfälle, mit 19 Jahren Lungenspitzenkatarrh, der in den folgenden Jahren mit Fieber und Nachtschweißen 2 mal rezidivierte. Vor 5 Jahren soll Patientin nach ihrer Verheiratung innerhalb eines $^3/_4$ Jahres 52 kg zugenommen haben. Sie wog dann 96 kg, schlief außerordentlich viel, hatte aber sonst keine Beschwerden. Infolge eines neuerlichen Lungenspitzenkatarrhs begann sie dann abzunehmen und hat seither, obwohl sie zwischendurch wegen eines Lichen ruber planus Arseninjektionen bekommen hatte, konstant an Gewicht verloren. Sie wiegt jetzt 72 kg. Seit Februar 1924 leidet Patientin an Kopfschmerzen, in der letzten Zeit will sie auch eine Verschlechterung des Seh- und Hörvermögens bemerkt haben. Die Menses waren bisher regelmäßig. Im Jahre 1920 hatte die Patientin einen Abortus, im Jahre 1924 eine Eierstocksentzündung. Seit 20. X. 1924 sind die Menses ausgeblieben. Patientin kommt in das Spital, weil sie in der letzten Zeit an Erbrechen leidet. Bei der Aufnahme am 27. XII. 1924 wird bei der anämischen, mäßig adipösen Patientin eine ungefähr zweimonatliche Schwangerschaft festgestellt. Der Organ- und insbesondere auch der Nervenbefund sind, bis auf eine von otologischer Seite festgestellte beiderseitige Laesio auris interni, normal. Der Augenhintergrund ist normal, ebenso ergibt die Röntgenuntersuchung des Schädels keine Veränderung der Sella turcica, so daß der anfängliche Verdacht eines Hypophysentumors keine Bestätigung findet.

In der 1. Woche ihres Spitalaufenthaltes erbricht Patientin wenig und hält auch ihr Gewicht bei Milchdiät konstant. Erst während der Untersuchungstage wird das Erbrechen wieder häufiger. Die Patientin hat ständig subfebrile Temperaturen.

Die Acetonausscheidung zu Beginn des Versuches ist gering. Sie liegt etwa in der Höhe unserer ersten beiden Fälle. Um so deutlicher tritt dann der wesentlich verstärkte Adrenalineffekt zutage. Die Zunahme der Acetonausscheidung beträgt etwa 160 mg. Sie tritt wieder prompt innerhalb der ersten 4 Stunden auf. Ob sie sich auch auf die folgenden Perioden erstreckt, ist hier nicht zu erkennen, da vom Tage des Adrenalinversuches ab die Acetonausscheidung im Ansteigen begriffen ist. Der Blutzuckeranstieg ist unbedeutend stärker als in den Normalfällen.

Am 14. I., 5 Tage nach dem Adrenalinversuch, haben wir untersucht, wie sich die Ketonurie unter dem Einfluß eines erhöhten Vagustonus verhält. Die Patientin erhielt eine Pilocarpin-Physostigmininjektion. Entsprechend den Angaben von *Bornstein*[8]) über die „Parasympathicushyperglykämie" ist der Blutzucker, wenn auch wesentlich schwächer als nach Adrenalin, gestiegen. Auch die Acetonausscheidung zeigt eine Zunahme, deren Größe allerdings deshalb schwer zu beurteilen ist, weil die Acetonwerte des Vortages ziemlich unregelmäßig sind. Da durch die Injektion aber neuerlich Übelkeiten und Erbrechen ausgelöst wurden, ist es möglich, daß die Mehrausscheidung von Ketonkörpern einfach diesen Folgeerscheinungen zuzuschreiben ist.

Fall 11.

Januar 1926	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch.%	mg-%	Menge in mg	
8. 18— 6 Uhr	160	—	5,4	3 × 2,9	Milchdiät.
6—10 „	40	—	8,4	3,4	
10—14 „	120	—	2,1	4,6	
14—18 „	250	—	12,4	31,0	Nachm. heftiges Erbrechen.
9. 18— 6 „	230	—	4,3	3 × 3,3	
6—10 „	45	—	10,3	4,6	
10—14 „	240	1,9	*68,9*	*165,4*	10 Uhr 10 Min. subcutan 1 ccm Adrenosan. Blutzucker: 10 Uhr 0,089%, 11 „ 0,232%
14—18 Uhr	150	pos.	49,2	73,8	Abends wenig erbrochen.
10. 18— 6 „	210	Spur	52,3	3 × 36,6	
6—10 „	200	—	9,2	18,4	
10—14 „	110	—	34,4	37,9	
14—18 „	170	—	21,3	36,2	Tagsüber kein Erbrechen.
13. 18— 6 „	200	—	74,5	3 × 49,6	
6—10 „	135	—	68,6	92,6	
10—14 „	100	—	87,6	87,6	
14—18 „	370	—	8,2	30,4	Tagsüber kein Erbrechen.
14. 18— 6 „	350	—	4,0	3 × 4,6	
6—10 „	60	—	32,6	19,6	
10—14 „	140	—	*35,7*	*50,0*	10 Uhr subc. 8 mg Pilocarpin + 0,5 mg Physostigmin. Blutzucker: 10 Uhr 0,099%, 11 „ 0,125% Nachmittags mehrmals erbrochen, allgem. Schwächegefühl, kann nicht lesen.
14—18 Uhr	180	—	37,7	67,9	
15. 18— 6 „	190	—	126,1	3 × 79,9	
6—10 „	115	—	91,5	105,2	
10—14 „	85	—	159,9	135,9	
14—18 „	130	—	10,0	13,0	Kein Erbrechen am Nachm.
16. 18— 6 „	390	—	10,6	3 × 13,8	

Fall 12. A. G., 22 Jahre alt. Aufgenommen am 9. IX. 1925. In der Vorgeschichte keine länger dauernde interne Erkrankung. Ein Abortus. Die Patientin kommt in das Spital, weil sie seit 3 Wochen alles erbricht und Schmerzen in der Magengegend hat. Letzte Menses vor $1^1/_2$ Monaten. Die Untersuchung ergibt eine Gravidität im 2. Monate. Organbefund normal. Patientin ist mager. Magenausheberung ergibt eine leichte Subacidität. Während des Spitalaufenthaltes erbricht Patientin nur gelegentlich.

Auch hier ist die spontane Acetonkörperausscheidung recht gering, der Adrenalineffekt wiederum sehr ausgesprochen, prompt eintretend und auf 3 Stunden beschränkt. Die Zunahme beträgt etwa 50 mg, übertrifft demnach die bei den Fällen 1 und 2 bei etwa dem gleichen Ausgangswerte beobachtete um ungefähr das 3fache. Eine Insulininjektion am folgenden Tage verändert die bereits minimal gewordene Acetonausscheidung nicht mehr

Die erhöhte Acetonbereitschaft der Graviden, die *Porges* und *Novak* durch deren Verhalten bei kurzdauernder kohlehydratfreier Diät aufgedeckt haben, geht also auch mit einer wesentlichen Verstärkung des Adrenalineffektes einher.

Fall 12.

September 1925	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge Spez. Gew.	Sacch.	mg-%	Menge in mg	
14. 18— 6 Uhr	600/09	—	0,4	4×0,6	Milchdiät.
6— 9 „	70/—	—	2,3	1,6	
9—12 „	70/—	pos.	*77,1*	*54,0*	9 Uhr 15 Min. subcutan 1 ccm Adrenosan. Einmal erbrochen.
12—15 Uhr	130/24	—	2,7	3,5	
15—18 „	300/10	—	0,8	2,5	
15. 18— 6 „	770/07	—	0,9	4×1,7	
6— 9 „	270/08	—	0,6	1,6	
9—12 „	160/16	—	*0,7*	*1,1*	9 Uhr 10 Min. subcutan 15 E Insulin.
12—15 „	200/14	—	0,9	1,8	
15—18 „	230/16	—	0,8	1,9	

Unter den von uns untersuchten Fällen haben wir nur noch einmal einen Adrenalineffekt von ähnlicher Intensität wie bei Graviden feststellen können. In diesem Falle handelt es sich um eine nichtgravide Patientin mit Asthma bronchiale (mit normalem gynäkologischen Befund).

Fall 13. T. R., 37 Jahre alt. Die Patientin leidet seit 7 Jahren an asthmatischen Anfällen, die sich in letzter Zeit sehr gehäuft haben, fast täglich auftreten und durch Adrenalininjektionen prompt beseitigt werden. Patientin ist außerordentlich mager (43 kg). Die Temperaturen sind normal. Der somatische Befund ergibt außer einem mäßigen Emphysem und einer chronischen Bronchitis keine Besonderheiten. Während der Versuchsperiode und einige Tage vorher hatte die Patientin keine schwereren Anfälle, so daß therapeutische Adrenalininjektionen nicht gegeben werden mußten.

Die 4stündige Acetonausscheidung ist an sich auffällig hoch; obzwar die Patientin eine etwas längere kohlehydratfreie Vorperiode hinter sich hat, als die beiden oben beschriebenen Fälle 1 und 2, besteht doch ein deutliches Mißverhältnis zwischen den dort gefundenen Acetonquantitäten und denen des vorliegenden Falles, zumal bei Fall 1 ein kompletter Hungertag eingeschaltet war. Vor allem ist aber die Vermehrung des Acetons durch Adrenalin unverhältnismäßig stärker als in den genannten Fällen, obzwar die Blutzuckersteigerung annähernd von derselben Größenordnung ist wie in diesen. Die Zunahme der Acetonausscheidung ist sogar noch stärker wie bei den Graviden. Ihr annähernd parallel geht die der β-Oxybuttersäure. Der Hauptanteil der Zunahme betrifft auch hier die ersten 4 Stunden nach der Adrenalininjektion, doch ist in der folgenden 4stündigen Periode bei der β-Oxybuttersäure noch eine deut-

Fall 13.

März 1926	Harn		Aceton		β-Oxybuttersäure		Anmerkung
	Menge Spez. Gew.	Saccharum	mg-%	Menge in mg	mg-%	Menge in mg	
15. 10—14 Uhr	85/26	—	227,2	193,2			Seit 11. kohlehydratfreie Kost.
14—18 ,,	50/—	—	213,7	106,9			
16. 18—6 ,,	250/28	—	228,2	3 × 190,2	558,8	3 × 465,6	
6—10 ,,	80/26	—	219,5	175,6	680,3	544,2	
10—14 ,,	130/30	pos.	*427,4*	*555,6*	*1144,6*	*1488,0*	10 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan.
14—18 ,,	100/27	—	231,1	231,1	798,8	798,8	
17. 18—6 ,,	290/19	—	180,8	3 × 174,8	496,5	3 × 480,0	
6—10 ,,	105/20	—	176,0	184,8	592,5	622,1	
10—14 ,,	90/22	—	212,7	191,5	674,3	606,8	
14—18 ,,	120/22	—	208,9	250,7	676,5	711,8	
18. 18—6 ,,	370/17	—	162,5	3 × 200,4	532,5	3 × 656,8	
6—10 ,,	105/21	—	199,2	209,2	699,0	734,0	
10—14 ,,	150/27	pos.	*294,9*	*442,4*	*1387,5*	*2081,3*	10 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan.
							Blutzucker: 8 Uhr 0,093%
							10 ,, 15 Min. 0,132%
							11 ,, 0,208%
14—18 ,,	135/23	?	195,3	263,7	782,3	1056,0	
19. 18—6 ,,	290/19	—	191,5	3 × 185,1	669,8	3 × 647,4	
6—10 ,,	120/18	—	169,2	203,1	657,8	789,3	
10—14 ,,	140/20	?	*276,6*	*387,2*	*1149,8*	*1609,7*	10 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan.
							Blutzucker: 9 Uhr 30 Min. 0,146%
							11 ,, 0,239%
14—18 ,,	130/22	—	226,3	294,2			

iche, beim Aceton eine geringe Erhebung über die Durchschnittswerte ler sonstigen Perioden zu erkennen.

Daß der Betrag, um den die Acetonkörper auf Adrenalin zunehmen, in diesem Falle viel größer ist als in den Normalfällen (er beläuft sich im Versuche vom .6. III. 1926 auf ungefähr 400 mg beim Aceton) ist nicht etwa eine einfache Folge lavon, daß die Acetonwerte der Vorperiode hier wesentlich höher liegen, da weiter unten Fälle von Diabetes mit annähernd derselben Höhe der Acetonausscheidung beschrieben werden, bei denen der Adrenalineffekt weit unter dem bei dieser Asthmatikerin zurückbleibt. Bemerkenswert ist noch, daß beim 2. und 3. Adrenalinversuche der Effekt bezüglich des Acetons deutlich schwächer wird; bezüglich ler β-Oxybuttersäure ist er nicht wesentlich verschieden vom 1. Versuch.

Diese ausgesprochene Acetonbereitschaft der Patientin und der besoners starke Anstieg, den die Ausscheidung der Acetonkörper durch die Adrenalininjektion erfuhr, machte es wünschenwert, zu untersuchen, ob diese Erscheinung auch anderen Patienten mit Asthma bronchiale zukommt. Leider hatten wir keine Gelegenheit, bei anderen Asthmatikern eine entprechende kohlehydratfreie Vorperiode durchzuführen. Wir haben aber ei 2 weiteren Asthmatikern feststellen können, daß sie trotz gemischter, ohlehydrathaltiger Nahrung in einem Stadium, wo sie wegen gehäufter sthmatischer Anfälle zahlreiche Adrenalininjektionen erhalten mußten, war nicht große, jedoch gut bestimmbare Acetonmengen ausschieden, die nmittelbar nach der Injektion einen sicheren Anstieg erkennen ließen.

Fall 14. A. M., 55 Jahre alt. In diesem Falle handelt es sich um einen Paenten, der seit 1/2 Jahre an Anfällen von Asthma bronchiale litt, die in den letzten Vochen mehrmals im Tage auftraten. Patient ist fettleibig, hat ein ausgesprochenes mphysem mit mäßiger Dilatation des rechten Ventrikels. Seit seiner Aufnahme n 20. IV. 1926 muß er täglich mehrere Adrenalin- bzw. Asthmolysin-Injektionen rhalten. Dazwischen nimmt er auch innerlich Ephedrin.

In der Zeit vom 23. bis 24. April scheidet der Kranke 1500 ccm Harn us, in welchem 525 mg Aceton (35 mg-%) enthalten sind. Die Legalsche nd sogar die Eisenchloridprobe sind positiv. An diesem Tage hat Patient Injektionen à 1 mg Adrenalin subcutan erhalten. Einige Tage später nthielt der während einer adrenalinfreien Zeit (die letzte Adrenalinjektion lag 12 Stunden zurück) gelassene Harn nur mehr 4 mg-% ceton. Am darauffolgenden Tage stieg der Acetongehalt im Urin im nmittelbaren Anschluß an eine Adrenalininjektion wieder auf 83 mg-% 0 ccm Harn innerhalb 1 1/2 Stunden mit 50 mg Aceton). Patient erhielt ährend dieser ganzen Zeit kohlehydrathaltige Kost, allerdings war die ahrungsaufnahme nicht sehr beträchtlich.

Dagegen nahm der folgende Patient während der ganzen Versuchsit reichlich Kohlehydratnahrung zu sich.

Fall 15. E. S., 40jähriger Kürschnergehilfe, hat seit ungefähr einem Monat nfälle von Asthma bronchiale, die sich in den letzten 2 Wochen sehr gehäuft ben. Der objektive Befund ergibt akute Lungenblähung mit den typischen ichen der Asthmabronchitis, das Herz ist etwas dilatiert. Zeitweise leicht subrile Temperaturen.

Fall 15.

Juni 1926	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge Spez. Gew.	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
16. 9—12 Uhr	100/25	—	1,1	1,1	Gemischte, kohlehydrathaltige Kost.
12—15 „	270/19	1,8	*2,1*	*5,7*	12 Uhr 5 Min. 1 ccm Adrenosan subcutan. Herzklopfen, Zittern.
15—18 „	380/03	Spur	0,6	2,2	
17. 18— 6 „	850/10	—	0,4	4 × 0,8	
6— 9 „	170/12	—	0,8	1,3	
9—12 „	140/18	0,1	*1,6*	*2,2*	9 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan. Herzklopfen und Zittern.
12—15 „	210/15	—	0,9	1,8	
15—18 „	400/10	—	0,6	2,4	
18. 18— 6 „	1300/06	—	0,3	4 × 1,0	
6— 9 „	Beide Harnportionen weggeschüttet.				
9—12 „					
12—15 „	220/20	—	0,6	1,3	
15—18 „	360/12	—	0,6	2,1	
19. 18— 6 „	1300/08	—	0,4	4 × 1,3	
6— 9 „	140/—	—	0,7	1,0	
9—12 „	200/12	—	0,6	1,2	
12—15 „	200/16	—	0,7	1,4	
15—18 „	390/09	—	0,6	2,3	
20. 18— 6 „	1200/09	—	0,7	4 × 2,1	
6— 9 „	180/—	—	0,8	1,4	
9—12 „	220/13	—	0,8	1,7	
12—15 „	400/07	—	0,6	2,3	
15—18 „	400/06	—	0,7	2,7	
21. 18— 6 „	1250/04	—	0,6	4 × 1,8	
6— 9 „	150/06	—	0,7	1,0	
9—12 „	160/20	0,2	*2,5*	*4,0*	10 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan. Herzklopfen und Zittern.
12—15 „	250/16	—	0,5	1,2	
15—18 „	250/18	—	0,7	1,7	
22. 18— 6 „	1300/06	—	0,4	4 × 1,3	
6— 9 „	230/14	—	0,6	1,3	
9—12 „	150/20	0,4	*1,3*	*1,9*	9 Uhr 15 Min. 1 ccm Adrenosan subcutan. Starkes Zittern.
12—15 „	250/21	—	0,9	2,2	
15—18 „	190/18	—	0,8	1,5	
23. 18— 6 „	1350/04	—	0,5	4 × 1,6	
6— 9 „	200/18	—	0,7	1,4	
9—12 „	130/17	—	0,8	1,0	
12—15 „	200/19	—	0,6	1,2	
15—18 „	190/17	—	0,7	1,3	
24. 18— 6 „	1100/07	—	0,3	4 × 0,8	
6— 9 „	400/12	—	0,3	1,4	

Fall 15 (Fortsetzung).

Juni 1926	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge Spez. Gew.	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
24. 9—12 Uhr	220/16	—	0,6	1,4	
12—15 „	180/17	—	0,8	1,4	
15—18 „	230/15	—	0,9	2,0	
25. 18— 6 „	1500/03	—	0,3	4 × 1,1	
6— 9 „	200/06	—	0,6	1,2	
9—12 „	180/20	—	*1,4*	*2,4*	9 Uhr 30 Min. 25 Tropfen Ephedrin hydrochlor. (10 proz. Lösung) per os. Herzklopfen.
12—15 „	130/23	—	1,6	2,0	
15—18 „	460/07	—	0,6	2,7	

Im Gegensatz zu den Fällen 3 und 4, die bei gleichem Regime keine meßbaren Mengen Aceton ausschieden, lassen sich bei diesen Patienten in allen Harnportionen zwar kleine, aber doch außerhalb der Fehlergrenze liegende Quantitäten jodbindender Substanz nachweisen, die, wie die mehrfache Kontrolle nach *Engfeldt-Rothera* beweist, auf Ketonkörper bezogen werden müssen. Adrenalin hat wenigstens in 2 von den 4 Versuchen eine sichere Vermehrung der Acetonausscheidung zur Folge. Es ist interessant, daß beide Male die Wiederholung der Injektion am Nachtage eine deutlich geringere Wirkung ausübt.

Ephedrin vermehrt die Acetonausscheidung nur wenig, anscheinend aber über eine längere Zeitperiode. Nach Untersuchungen von *Pollak* und *Robitschek*[9]) ist auch der Blutzuckeranstieg nach innerlicher Einnahme von Ephedrin geringer, aber länger dauernd als nach einer subcutanen Adrenalininjektion.

Die erhöhte Acetonbereitschaft dieser beiden Asthmatiker dokumentiert sich demnach darin, daß sie trotz kohlehydrathaltiger Nahrung meßbare Mengen Aceton ausscheiden und daß diese Ausscheidung durch Adrenalin auch bei gleichzeitiger Kohlehydratzufuhr in nachweisbarer Art vermehrt wird, was, wie erwähnt, bei Nichtasthmatikern nicht der Fall ist. Ob die größere Disposition für Acetonausscheidung allen Fällen von Asthma bronchiale zukommt, können erst weitere Untersuchungen lehren*).

Haben wir in der letzten Gruppe Fälle mitgeteilt, bei denen zweifellos eine besondere Acetonbereitschaft mit einem verstärkten Adrenalineffekt Hand in Hand geht, so zeigt der folgende Fall gerade das Gegenteil, d. h. trotz langdauernder Unterernährung minimale Acetonausscheidung und so gut wie gar keine Wirkung des Adrenalins auf dieselbe.

*) Daß es sich hier um Überventilationsalkulose und deren verstärkende Wirkung auf die Acetonausscheidung *(Porges* und *Lipschütz)* handelt, halten wir gerade bei der besonderen Art der asthmatischen Atemstörung nicht für wahrscheinlich. Doch bedarf dieser Punkt operieller Untersuchungen.

Fall 16. F. W., 37jähriger Mann mit Carcinoma oesophagi ad cardiam. Sei ungefähr 3 Jahren Schmerzen im Oberbauche uncharakteristischer Art. Klinisch Untersuchung vor $1^1/_2$ Jahren ohne bestimmtes Ergebnis. Nach zeitweiligen Nachlassen der Beschwerden Steigerung derselben in den letzten 3 Monaten zugleich zunehmende Appetitlosigkeit, Obstipation, schließlich Schluckbeschwerde bei Einnahme fester Nahrung, von welcher Patient das Gefühl hat, sie bleibe i Magenhöhe stecken. Patient hat in den letzten 3 Monaten 13 kg abgenommen Die objektive Untersuchung ergibt einen extrem abgemagerten Mann. Inner Organe o. B. Unterhalb des rechten Rippenbogens eine circumscripte, sehr druck empfindliche Stelle ohne sichere Resistenz. Bei Einführung der Magensond stößt man bei 40 cm auf einen nichtpassierbaren Widerstand. Röntgenologische Befund: Geringe Dilatation des Oesophagus. Derselbe erscheint knapp oberhal der Cardia verengt, seine Vorderwand zackig konfiguriert. Gut kontrahierte Hakenmagen, dessen Fundus glatt erscheint, gegen den Oesophagus hin abe einen zackig konturierten Fortsatz erkennen läßt. Im Stuhle Sanguis positiv WaR. und Meinicke-Reaktion positiv. Eine Gastrostomie wird vom Patiente abgelehnt. Er nimmt während der Spitalsbeobachtung nur sehr geringe Menge Milch und Suppe zu sich. Der Versuch beginnt 16 Tage nach der Spitalsaufnahme

Dezember 1924	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch.	mg-%	Menge in mg	
17. 18—6 Uhr	175	—	1,2	4 × 0,5	
6—9 „	110	—	1,5	1,6	
9—12 „	kein Harn				
12—15 „	25	—	4,2	1,1	
15—18 „	kein Harn				
18. 18—6 „	240	—	1,3	4 × 0,8	
6—9 „	130	—	1,5	1,9	
9—12 „	160	pos.	*2,4*	*3,9*	8 Uhr 45 Min. subcutan 1 ccm Adrenosan. Blutzucker: 8 Uhr 30 Min. 0,082% 9 „ 45 „ 0,128%
12—15 „	kein Harn				
15—18 „	85	—	2,3	1,9	

Bei diesem, zur Zeit der Untersuchung bereits halbverhungerte Patienten, der fast gar keine Nahrung zu sich nimmt, findet sich trotz dem nur eine sehr geringe spontane Acetonausscheidung. Adrenali hat eine kaum merkliche Zunahme derselben zur Folge, allerdings auc eine schwächere Hyperglykämie als in den bisherigen Fällen, vermutlic weil die Leber glykogenarm und verfettet ist.

B. Diabetiker.

Fall 17. J. L., 46jähriger Maschinenarbeiter. Aufgenommen am 21. I. 192 Patient war früher gesund. Vor 6 Monaten begann das Sehvermögen des rechte Auges abzunehmen, vor 2 Wochen auch das des linken. Um diese Zeit wurd der Diabetes entdeckt. Objektiver Befund: Guter Panniculus adiposus, inner Organe o. B. Okulistischer Befund: Im rechten Auge neuritische Atrophie de

Januar/Februar 1925	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
26. 6—18 Uhr	650	?	7,8	3 × 17,0	Eiweiß-Fettkost plus ca. 50 g Kohlehydrat.
27. 18— 6 „	580	0,5	7,3	3 × 14,2	
6—10 „	330	—	2,0	6,7	
10—14 „	270	?	2,6	7,3	
14—18 „	220	—	3,8	8,3	
28. 18— 6 „	540	—	5,7	3 × 10,3	
6—10 „	190	?	10,6	20,2	
10—14 „	850	1,8	*25,9*	*220,3*	9 Uhr 30 Min. 0,6 ccm Adrenosan subcutan. Blutzucker: 9 Uhr 0,196% 10 „ 30 Min. 0,321%
14—18 „	210	0,5	9,2	19,3	
29. 18— 6 „	490	—	1,5	3 × 2,4	
6—10 „	200	—	1,2	2,4	
10—14 „	300	0,6	2,1	6,4	
14—18 „	80	0,8	3,3	2,6	
3. 6—18 „	900	1,0	3,0	3 × 9,0	Ab 2. II. Zulage weiterer 50 g Kohlehydrat.
4. 18— 6 „	535	0,6	1,9	3 × 3,5	
6—10 „	200	0,2	1,3	2,5	
10—14 „	225	—	1,6	3,5	
14—18 „	490	—	2,2	10,9	
5. 18— 6 „	840	—	1,2	3 × 3,3	
9. 6—10 „	160	—	1,2	1,7	Gemüsetag.
10—14 „	220	Spur	3,0	6,6	
14—18 „	280	—	4,3	11,9	
10. 18— 6 „	550	—	13,1	3 × 24,1	Eiweiß - Fettkost plus 100 g Kohlehydrat.
6—10 „	190	—	3,5	6,7	
10—14 „	170	—	*12,2*	*20,8*	9 Uhr 2 ccm Caseosan subc. Blutzucker: 9 Uhr 0,207% 10 „ 0,203% 11 „ 0,182% 12 „ 0,164%
14—18 „	130	0,6	7,1	9,2	
11. 18— 6 „	485	—	5,4	3 × 8,7	
6—10 „	170	0,7	2,5	4,3	
10—14 „	230	?	5,1	11,8	
14—18 „	170	?	40,9	69,5	
12. 18— 6 „	590	1,6	7,4	3 × 14,6	
6—10 „	380	0,3	1,2	4,4	
10—14 „	180	Spur	1,9	3,4	
14—18 „	240	—	4,8	11,5	
15. 6—18 „	500	?	9,8	3 × 16,3	Ab 13. II. Eiweiß-Fettkost + 50 g Kohlehydrat.
16. 18— 6 „	300	?	6,3	3 × 6,3	
6—10 „	160	—	1,9	3,0	

Januar/Februar 1925	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
10—14 Uhr	190	?	*16,6*	*31,5*	9 Uhr 2 ccm Caseosan subc. Blutzucker: 9 Uhr 0,250%
					10 „ 0,229%
					11 „ 0,121%
					12 „ 0,120%
14—18 „	140	?	18,6	26,0	
17. 18— 6 „	400	?	21,7	3 × 28,9	
6—10 „	290	?	1,4	3,9	
10—14 „	160	—	6,5	10,4	
14—18 „	360	—	27,0	97,3	
18. 18— 6 „	510	—	49,3	3 × 83,8	
6—10 „	480	?	1,9	9,3	
10—14 „	300	?	4,4	13,2	
14—18 „	360	—	6,8	24,5	
19. 18— 6 „	700	—	21,1	3 × 49,2	
6—10 „	470	—	1,7	8,2	
10—14 „	85	—	5,2	4,4	
14—18 „	350	—	20,2	70,8	
20. 18— 6 „	310	—	14,9	3 × 15,4	
6—10 „	170	—	2,8	4,8	
10—14 „	220	—	*15,7*	*34,5*	9 Uhr 2 ccm Caseosan subc. Blutzucker: 9 Uhr 0,204%
					10 „ 0,175%
					11 „ 0,157%
					12 „ 0,150%
14—18 „	250	—	8,6	21,5	
21. 18— 6 „	450	—	21,7	3 × 32,5	
6—10 „	250	—	1,0	2,4	
10—14 „	200	—	5,9	11,8	
14—18 „	80	—	15,5	12,4	

Papille, im linken Neuroretinitis diabetica. Bei voller Kost beträgt die Tageszuckerausscheidung 52 g. Aceton im Harne in Spuren enthalten. Der Blutzucker beträgt 0,25%. Nach 2 Gemüsetagen werden nur mehr Spuren Zucker ausgeschieden, die Legalsche Probe wird dabei spurweise positiv. Bei darauffolgender Eiweiß-Fettdiät mit ungefähr 50 g Kohlehydrat bleibt die Zuckerausscheidung negativ oder wird nur ganz schwach positiv. Die Legalsche Probe ist meist negativ.

Leichte Form des Diabetes mellitus, der offenbar durch frühere diätetische Vernachlässigung schwere diabetische Veränderungen des Augenhintergrundes acquiriert hat.

Zur Zeit des Versuches ist die Kohlehydratbilanz bei Zufuhr von ca. 50 gr Kohlehydrat positiv, die Acetonausscheidung ist nicht wesentlich höher wie in den Fällen 1 und 2 dieser Arbeit. Der Adrenalineffekt fällt sehr stark aus, etwa so stark wie bei Graviden (die ja auch etwas Kohlehydrate während der Versuchszeit zu sich nahmen). Dabei erhielt der Patient nur 0,6 mg Adrenalin. Der Blutzucker steigt von dem

erhöhten Ausgangsniveau um annähernd den gleichen Betrag an wie in den Fällen 1 und 2. Die Acetonvermehrung beginnt bereits in der ersten halben Stunde und ist nach $4^1/_2$ Stunden nahezu, aber noch nicht ganz abgeklungen.

In den folgenden Tagen wurden Versuche über den Einfluß subcutaner Eiweißinjektionen (Caseosan) auf Zucker- und Acetonausscheidung angestellt. Bekanntlich hat *Singer*[10]) derartige Injektionen für die Behandlung des Diabetes mellitus empfohlen. Obzwar nicht streng zum Thema dieser Arbeit gehörig, sollen dieselben hier kurz besprochen werden.

Der Versuch wurde 3mal angestellt, der Pateint blieb vom Abend des Vortages bis 3 Stunden nach der Caseosaninjektion nüchtern. In allen 3 Versuchen sank der Blutzucker deutlich, wenn auch jedesmal in verschiedenem Grade, einmal sogar unter die Hälfte des Ausgangswertes. Da es bekannt ist, daß gelegentlich bei Diabetikern der Blutzucker auch spontan in den Vormittagstunden abfällt, wenn keine Nahrungszufuhr erfolgt, wurden zur Kontrolle am 26. Februar die Nüchternwerte des Blutzuckers ohne Caseosaninjektion durch 4 Stunden hindurch verfolgt. Die Untersuchung ergab:

8	Uhr	15	Min.	0,172%
9	,,	15	,,	0,154%
10	,,	15	,,	0,150%
11	,,	15	,,	0,157%
12	,,	15	,,	0,161%

Der spontane Abfall des Blutzuckers ist nur geringfügig und jedenfalls weit schwächer als in den Caseosanversuchen.

Das Caseosan hat also hier eine sehr deutliche blutzuckersenkende Wirkung. Wie häufig eine derartige Wirkung bei Diabetes zu erzielen ist, darüber fehlen uns ausgedehntere Erfahrungen. In dem folgenden Falle von Diabetes hatte Caseosan nur eine sehr geringfügige Herabsetzung des Blutzuckers zur Folge. Bei dieser insulinähnlichen Wirkung des Caseosans wäre eigentlich ein Absinken der Acetonausscheidung zu erwarten gewesen. Leider ist diesbezüglich kein sicheres Urteil abzugeben, da gerade während dieser Zeitperiode die Acetonausscheidung recht unregelmäßig war. Immerhin hat man doch in allen 3 Versuchen den Eindruck, daß die Acetonausscheidung während der Caseosanperioden ansteigt, zumal dieselbe an den sonstigen Tagen in der gleichen Tageszeit gewöhnlich niedrig ist, die unregelmäßigen Steigerungen fast immer in die Abendstunden fallen. Man könnte daraus schließen, daß der Mechanismus der Blutzuckersenkung durch Caseosan ein anderer ist, als der durch Insulin. Doch ist zu bedenken, daß auch Insulin beim Diabetes nicht in allen Fällen eine prompte Senkung der Acetonwerte hervorruft, wie z. B. gerade der folgende Versuch zeigt.

Fall 18.

Juni/Juli 1925	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
23. 18— 6 Uhr	—	2,2	1,9		Eiweiß-Fettkost + 50 g K.H Blutzucker: 0,327%
6— 9 „	180	1,7	1,6	2,9	
9—12 „	230	1,6	1,6	3,8	
12—15 „	150	1,7	1,3	1,9	
15—18 „	80	2,3	1,7	1,4	
24. 18— 6 „	850	0,8	1,1	4 × 2,4	
6— 9 „	220	0,6	2,5	5,5	
9—12 „ 12—15 „	80	1,8	4,5	2 × 1,8	Durchfälle.
15—18 „ 25. 18— 6 „	wurden weggeschüttet				
6— 9 „	120	1,5	5,8	7,0	
9—12 „	80	3,5	*19,7*	*15,7*	8 Uhr 1 ccm Adrenosan subc Blutzucker: 8 Uhr 0,254% 9 „ 0,260%
12—15 „	180	5,5	8,0	14,5	
15—18 „	80	1,7	8,1	6,5	
26. 18— 6 „	350	2,7	1,6	4 × 1,4	
6— 9 „	190	1,1	1,5	2,8	
9—12 „	210	1,5	1,4	2,9	
12—15 „	240	1,5	1,5	3,6	
15—18 „	80	1,0	1,2	1,0	
29. 18— 6 „	900	1,3	1,5	4 × 3,4	
6— 9 „	280	1,1	1,0	2,7	
9—12 „	180	0,8	1,1	1,9	
12—15 „	260	1,8	0,8	2,0	
15—18 „	130	1,3	1,6	2,1	
30. 18— 6 „	860	1,1	1,0	4 × 2,2	
6— 9 „	200	0,8	1,1	2,1	
9—12 „	280	0,2	*0,5*	*1,4*	8 Uhr 30 Min. 2 ccm Caseosa subcutan. Blutzucker: 8 Uhr 0,261% 9 „ 30 Min. 0,239% 10 „ 30 „ 0,246%
12—15 „	210	0,2	0,8	1,7	
15—18 „	100	0,7	1,5	1,5	
1. 18— 6 „	870	2,9	1,4	4 × 3,1	Gemüsekost + 100 g Speck b 4. VII.
6— 9 „	250	1,2	0,8	2,0	
9—12 „	300	0,5	0,7	2,0	
12—15 „	60	0,2	1,2	0,7	
15—18 „	60	0,2	2,7	1,6	
2. 18— 6 „	700	—	8,1	4 × 14,1	
6— 9 „	140	0,4	4,9	6,9	
9—12 „	180	0,2	5,2	9,4	
12—15 „	70	Spur	6,3	4,5	
15—18 „	30	Spur	12,1	3,6	

Fall 18 (Fortsetzung).

Juni/Juli 1925	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
3. 18— 6 Uhr	600	—	11,8	4 × 17,7	
6— 9 „	180	—	8,5	15,3	
9—12 „	260	Spur	*13,0*	*33,7*	9 Uhr 15 Min. 1 ccm Adrenosan subcutan. Blutzucker: 9 Uhr 0,186% 10 „ 15 Min. 0,225%
12—15 „	100	0,5	29,3	29,3	
15—18 „	80	Spur	19,3	15,5	
4. 18— 6 „	400	Spur	16,7	4 × 16,7	
6— 9 „	90	—	9,0	8,1	
9—12 „	180	—	*7,1*	*12,8*	9 Uhr 10 Min. 20 E Insulin Burrough-Welcome. Blutzucker: 9 Uhr 0,200% 10 „ 10 Min. 0,189% 11 „ 10 „ 0,128%
12—15 „	180	—	13,3	23,9	
15—18 „	90	—	34,3	30,9	

Fall 18. M. K., 67jährige Pfründnerin. Der Diabetes wurde vor 15 Jahren entdeckt. Von diabetischen Komplikationen wären ekzematöse Veränderungen an verschiedenen Stellen des Körpers sowie beiderseitige Katarakt anzuführen. Blutdruck 200 mm Hg. Hypertrophie des linken Ventrikels. Bei der ersten Spitalsaufnahme im September 1924 beträgt die Zuckerausscheidung bei gemischter Kost bis 80 g täglich und geht dann bei strenger Diät plus 50 g Kohlehydrat (nach eingeschobenem Gemüsetag) auf 10 g herab. Die Acetonreaktion ist immer, auch am Gemüsetag, negativ. Bei der zweiten Spitalsaufnahme im Juni 1925 Gesamtzuckerausscheidung bei gemischter Kost 90 g täglich, Blutzucker 0,327%, Acetonreaktion (*Legal*) negativ. Bei Eiweiß-Fettkost mit 50 g Kohlehydrat hält sich die Zuckerausscheidung zwischen 10 und 20 g täglich, die Legalsche Reaktion bleibt negativ und wird erst bei einer mehrtägigen Gemüsefettkost positiv.

Die Patientin hat eine gewisse Kohlehydrattoleranz und sicher keine besondere Neigung zu Acetonurie, da sie auch während einer mehrtägigen Gemüsefettperiode nur geringe Mengen Aceton ausscheidet.

Adrenalin verursacht sowohl in dem Versuch vom 25. Juni wie in dem vom 3. Juli eine Zunahme des Acetons von annähernd der gleichen Größe wie bei unseren Normalfällen 1 und 2. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Patientin etwas Kohlehydrat zu sich nimmt und einen Teil davon assimiliert, weiters, daß der Blutzucker im 1. Versuch innerhalb der 1. Stunde so gut wie gar nicht, im 2. Versuch nur schwach gestiegen ist. Der auffälligste Unterschied gegenüber allen bisher beschriebenen Fällen liegt aber darin, daß die Vermehrung der Ketonurie sich nicht auf die erste 3 Stundenperiode beschränkt, sondern sich noch über die folgende Periode in fast der gleichen Stärke hinzieht. Eine subcutane Injektion von 2 ccm Caseosan hat eine geringe Senkung des Blutzuckers zur

Fall 19.

November 1924	Harn		Aceton		β-Oxybuttersäure		Anmerkung
	Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	mg-%	Menge in mg	
2. 10—14 Uhr	120	5,3	75,4	90,5			Eiweiß-Fettkost 50 g Kohlehydrat.
14—18 „	240	5,6	84,0	201,5			
3. 18—6 „	750	3,2	87,4	3 × 218,5	276,0	3 × 690,0	
6—10 „	240	5,0	73,5	176,4	131,3	315,0	
10—14 „	280	3,5	*84,7*	*237,2*	*937,5*	*2625,0*	10 Uhr 1 ccm Adrenosan
14—18 „	330	3,7	75,4	248,9	330,0	1089,0	
4. 18—6 „	400	1,6	75,0	3 × 100,0	588,0	3 × 784,0	
6—10 „	110	1,3	88,2	97,0	1042,0	1146,2	
10—14 „	50	neg.	*96,7*	*48,4*	*921,0*	*460,5*	10 Uhr 5 E Insulin Burrough-Welcome
14—18 „	65	„	70,4	45,8	940,0	611,0	16 Uhr 5 E Insulin Burrough-Welcome
5. 18—6 „	420	0,3	58,8	3 × 82,3	310,0	3 × 434,0	
6—10 „	130	0,1	53,8	69,9	280,0	364,0	9 Uhr 10 E Insulin Burrough-Welcome
10—14 „	80	neg.	52,2	41,8	302,0	241,6	12 Uhr 10 E Insulin Burrough-Welcome
14—18 „	140	0,1	47,2	66,1	263,0	368,2	

Folge; die Acetonausscheidung wird nicht deutlich beeinflußt. Jedenfalls nimmt sie nicht zu.

Am 4. Tage der Gemüsefettkost erhält Patientin 20 Einheiten Insulin. Der Blutzucker fällt innerhalb zweier Stunden stark. Die Acetonkörperausscheidung, die in dieser Periode stärkere Schwankungen aufweist, zeigt sicher keine Senkung, eher könnte man von einer Steigerung, namentlich in den Abendportionen, sprechen.

Fall 19. M. F., 57 jähriger Cafetier. Vor $3^1/_2$ Jahren mit Durst und Gewichtsabnahme erkrankt. Damals wurde im Urin 7% Zucker festgestellt. Im Jahre 1924 durch Spitalsbehandlung entzuckert. Hat dann zu Hause eine strenge Kost eingehalten. Jetzt hat Patient wieder $3^1/_2$% Zucker. Aufnahme am 28. X. 1925. Bei dem mageren Patienten besteht ein indurativer Prozeß im rechten Oberlappen bei normalen Temperaturen. Bei gemischter Kost ist die Legalsche Acetonprobe positiv, die Eisenchloridprobe negativ, die Gesamtzuckerausscheidung beträgt bis 175 g täglich. Blutzucker nüchtern 0,286%. Bei Eiweiß-Fettkost mit 50 g Kohlehydrat geht die Zuckerausscheidung zunächst auf etwa 40 g täglich herunter, doch wird die Eisenchloridreaktion positiv. In der späteren Zeit erhält dann der Patient 40—50 Einheiten Insulin täglich. Die Acetonreaktion (*Legal*) wird erst nach einiger Zeit negativ. Die Tageszuckerausscheidung sinkt auf etwa 5 g bei Zufuhr von ca. 100 g Kohlehydrat. Der folgende Versuch wurde vor der Insulinperiode durchgeführt.

Hier handelt es sich um einen mittelschweren Fall, de

zur Zeit der Untersuchung bei Zufuhr von 50 g Kohlehydrat ungefähr ebensoviel ausscheidet. Es besteht eine gewisse Disposition zur Acetonkörperausscheidung, was auch daran erkennbar ist, daß in der folgenden Insulinperiode die Acetonurie relativ langsam verschwindet.

Die Höhe der Acetonausscheidung am Vortage des Adrenalinversuches beträgt etwas über 1 g in 24 Stunden, ist also annähernd von derselben Größe, wie bei der Asthmatikerin (Fall 13). Die Reaktion auf Adrenalin ist, was die Fraktion Aceton + Acetessigsäure anbetrifft, wesentlich schwächer wie bei dieser. Auch hier fällt wieder die längere Dauer des Adrenalineffektes auf, der sich über 2 Vierstundenperioden erstreckt. Der Anstieg der β-Oxybuttersäure ist sehr beträchtlich, mindestens so stark wie im Versuche 13, und zieht sich gleichfalls über 2 Harnperioden hin.

Die Wirkung der Adrenalininjektion auf den Blutzucker wurde nicht bestimmt, doch nimmt die Zuckerausscheidung im Harne nach der Adrenalininjektion nicht zu. Am folgenden Tage sind die Acetonwerte bereits spontan im Absinken, während die Werte für die β-Oxybuttersäure eher im Ansteigen begriffen sind. Injektion von 2mal je 5 Einheiten Insulin bewirkt ein deutliches Absinken der Aceton- *und* β-Oxybuttersäurewerte.

Fall 20. J. P., 70jähriger Schuhmachermeister. Seit 20 Jahren rezidivierendes Ekzem. Im Jahre 1913 wurde zum erstenmal anläßlich heftiger Kreuzschmerzen der Diabetes entdeckt. Der Patient hielt aber in den folgenden Jahren keine Diät und fühlte sich wohl. Jetzt sucht er das Spital wegen Fuß- und Kreuzschmerzen

März 1925	Harnmenge	Aceton mg-%	Aceton Menge in mg	Anmerkung
19. 18— 6 Uhr	560	1,0	3 × 1,9	Eiweiß-Fettkost + 50 g K.H.
6—10 „	260	3,6	9,6	
10—14 „	240	11,3	27,2	
14—18 „	270	14,4	39,0	
20. 18— 6 „	600	4,8	3 × 9,6	
6—10 „	280	12,9	36,0	
10—14 „	270	13,0	35,0	
14—18 „	200	11,0	22,0	
21. 18— 6 „	800	9,0	3 × 24,0	
6—10 „	240	*20,4*	*49,0*	9 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan. Blutzucker: 9 Uhr 0,160% 10 „ 0,210%
10—14 „	90	*57,8*	*52,0*	
14—18 „	160	16,3	26,0	
22. 18— 6 „	520	6,5	3 × 11,3	
6—10 „	240	18,3	43,9	
10—14 „	140	15,0	21,0	Während der ganzen Versuchsdauer war Zucker im Harne nur in Spuren vorhanden.
14—18 „	80	39,6	31,7	

sowie Abnahme des Sehvermögens auf. Aufnahme am 21. II. 1925. Der objektive Befund ergibt einen Mann von gutem Ernährungszustand mit einer Hypertonie (240 mm Hg) und Hypertrophie des linken Ventrikels. Im Harne kein Eiweiß. Zuckerausscheidung bei gemischter Kost bis 35 g täglich, Blutzucker 0,221%, Legalsche Acetonreaktion negativ. Der Patient wird durch Eiweiß-Fettkost mit 50 g Kohlehydrat und eingeschobene Gemüsetage entzuckert, doch wird dabei die Acetonreaktion positiv.

Leichtere Form von Diabetes, in höherem Alter entstanden mit einer Kohlehydrattoleranz von etwa 50 g. Es besteht eine gewisse Neigung zu Acetonurie, erst während einer Gemüsefettperiode, welche eine Woche nach dem Versuche durchgeführt wird, wird die Legalsche Reaktion negativ. Adrenalin vermehrt die Acetonausscheidung etwa in gleichem Maße, wie in dem Falle der fieberhaften Angina M.Z. (Versuch 3), also etwas stärker, wie bei den erstbeschriebenen Stoffwechselgesunden. Die Reaktion ist prompt und nach 5 Stunden abgeklungen. Der Blutzuckeranstieg nicht sehr bedeutend.

Fall 21. A. P., 49jähriger Malergehilfe. Während des Krieges an fieberhaftem Lungenleiden mit starker Abmagerung erkrankt, das seither in wechselnder Intensität fortbesteht. Im Jahre 1923 wurde Diabetes konstatiert. Durch Insulinbehandlung gebessert. Nachher wieder Verschlimmerung. Neuerliche Spitalsaufnahme und Insulinbehandlung machte ihn zucker- und acetonfrei. Diesmalige Spitalsaufnahme am 11. VIII. 1925 wegen Schwäche und Husten. Der objektive Befund ergibt einen hochgradig abgemagerten Mann (42 kg) mit vorgeschrittener tuberkulösen Affektion beider Lungen und positivem Bacillenbefunde. Die Temperatur ist meist normal. Bei gemischter Kost beträgt die Tageszuckerausscheidung 233 g. Aceton (*Legal*) ist negativ, der Blutzucker beträgt 0,55%. Patient wird sofort einer Insulinbehandlung bei Eiweiß-Fettkost mit 50 g Kohlehydrat unterworfen, wobei die Zuckerausscheidung auf geringe Werte (0—15 g) absinkt. Aceton bleibt negativ. Während einer 4tägigen Unterbrechung der Insulintherapie bei gleichbleibender Kost steigt die Zuckerausscheidung sofort auf 93 g, während die Acetonprobe negativ bleibt. Die Insulinbehandlung wurde 2 Tage vor Beginn des Versuches unterbrochen.

September 1925		Harn		Aceton		Anmerkung
		Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
10.	18— 6 Uhr	900	6,2	1,9	4 × 4,3	Eiweiß-Fettkost + 50 g K.H.
	6— 9 „	110	6,2	1,7	1,9	
	9—12 „	230	6,6	1,3	2,9	
	12—15 „	240	6,2	3,2	7,7	
	15—18 „	220	6,4	3,8	8,4	
11.	18— 6 „	450	6,3	3,2	4 × 3,6	
	6— 9 „	220	6,9	4,9	10,8	
	9—12 „	170	8,0	*3,4*	*5,8*	9 Uhr 30 Min. 1 ccm Adrenosan subcutan. Blutzucker: 9 Uhr 15 Min. 0,428%, 10 „ 30 „ 0,531%
	12—15 „	200	8,9	8,4	16,8	
	15—18 „	210	8,5	4,1	8,5	

Der Fall ist bezüglich der Kohlehydrattoleranz als schwer zu be-
zeichnen, hat aber keine Tendenz zur Acetonausscheidung. Da die Kohle-
ıydratbilanz in den Vortagen des Versuches sowie während desselben
stark negativ ist, sind die Versuchsbedingungen mit denen bei Normal-
personen mit längerer kohlehydratfreier Vorperiode vergleichbar. Auch
lie Acetonausscheidung ist von ähnlicher Größe. Die Zunahme derselben
ıach der Adrenalininjektion ist gering. Vor allem aber fällt auf, daß sie
m Gegensatz zu sämtlichen bisherigen Fällen nicht in die ersten 3 Stun-
len fällt, sondern erst in der darauffolgenden Harnperiode beginnt.
Der Adrenalineffekt ist also schwach und deutlich verzögert. Die Zu-
ıahme des Blutzuckers dagegen ist ähnlich der bei Nichtdiabetikern.

Fall 22. Bei diesem Falle kann man im Zweifel sein, ob es sich um einen
virklichen Diabetes oder eine temporäre febrile Glykosurie handelt. Er betrifft
inen 58jährigen Hilfsarbeiter M. St., in dessen Vorgeschichte nichts enthalten
st, was auf einen Diabetes hindeuten würde und der 2 Tage vor seiner am 18. II.
925 erfolgten Spitalsaufnahme mit Schüttelfrost erkrankt war. Bei der Auf-
ıahme wurde eine Pneumonie des rechten Mittel- und Unterlappens festgestellt,
erner ein Zuckergehalt von 1% im Urin. Die Legal-Reaktion war negativ. Vom
. Spitalstage ab war niemals mehr, auch bei gemischter Kost nicht, Zucker im
Jrin nachzuweisen. Die Temperatur wurde ab 23. II. normal. Der Patient (Po-
ator) bekam nach der Entfieberung Verwirrungszustände. Nach Ablauf der
Pneumonie entwickelte sich ein metapneumonisches Empyem. Der bakteriolo-
ische Befund des Eiters ergab Diplococcus lanceolatus. Während des folgenden
Versuches hat Patient bereits normale Temperaturen.

Februar 1925	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
4. 18— 6 Uhr	180	Spur	3,1	3 × 1,9	
6—10 „	80	—	4,3	3,4	
10—14 „	180	0,5	3,1	5,6	
14—18 „	30	Spur	3,1	0,9	
5. 18— 6 „	330	—	2,3	3 × 2,5	
6—10 „	80	Spur	*3,5*	*2,8*	9 Uhr 1 ccm Adrenosan, nachher Zittern, Blässe, Herzklopfen. Blutzucker: 8 Uhr 30 Min. 0,250% 9 „ 45 „ 0,301%
10—14 „	110	2,5	*8,7*	*9,6*	
14—18 „	110	Spur	2,1	2,3	

Der auffallend hohe Blutzucker auch zur Zeit der Entfieberung spricht
och wohl dafür, daß in diesem Falle zumindest eine diabetische Anlage
orhanden ist. Auf Adrenalin steigen die Acetonwerte nur schwach an,
ı der ersten Stunde nach der Injektion ist der Anstieg noch nicht merk-
ch. Die Vermehrung des Blutzuckers ist nicht sehr stark, die Zucker-
usscheidung im Harne nimmt aber deutlich zu.

Fall 23. L. S., 52jährige Frau. Im Jahre 1920 ein Nackenkarbunkel. D Diabetes wurde erst vor 6 Wochen anläßlich des Auftretens eines Pruritus genital mit Vulvitis entdeckt. Erste Spitalsaufnahme im Dezember 1924. Fettleibig Patientin (90 kg) mit Hypertonie, Blutdruck 205 mm Hg. Bei gemischter Ko beträgt die Zuckerausscheidung 44 g täglich, der Blutzucker nüchtern 0,270% Die Acetonreaktion (*Legal*) ist negativ. Bei Eiweiß-Fettkost mit anfangs 50 später 25 g Kohlehydrat wird sie rasch entzuckert und bleibt zuckerfrei.

Dezember 1924	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch.	mg-%	Menge in mg	
17. 18— 6 Uhr	475	—	2,9	4 × 3,5	Eiweiß-Fettkost mit 25 g K.H
6— 9 „	350	—	2,9	10,2	
9—12 „	90	—	4,5	4,0	
12—15 „	80	Spur	5,5	4,4	
15—18 „	150	—	12,6	18,9	
18. 18— 6 „	430	Spur	3,8	4 × 4,1	
6— 9 „	310	„	2,3	7,1	
9—12 „	380	pos.	*4,5*	*17,2*	9 Uhr 15 Min. 1 ccm Adreno san. Blutzucker: 9 Uhr 0,182% 10 „ 15 Min. 0,207%
12—15 „	90	pos.	9,9	8,9	
15—18 „	80	—	17,6	14,1	

Zweite Spitalsbeobachtung seit 14. VIII. 1925. In der Zwischenzeit ha Patientin 3 kg zugenommen. Bei der Aufnahme beträgt die Tagesausscheidun bei gemischter Kost 63 g Zucker, Blutzucker nüchtern 0,250%. Die Legalsch Acetonreaktion ist negativ und bleibt es auch an einem vollständigen Hungertag (mit 200 g Kognak) und nachfolgenden 2 Gemüsetagen. Durch Eiweiß-Fettkos mit 50 g Kohlehydrat sowie neuerlichen Gemüse- und Hungertag wird die Pa tientin später entzuckert. Der Blutzucker geht auf 0,20% herunter. Sie bleib dann bei Eiweiß-Fettkost mit 50 g Kohlehydrat zuckerfrei.

August 1925	Harn		Aceton		Anmerkung
	Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	
26. 20— 8 Uhr	750	1,4	1,8	3 × 4,5	Eiweiß-Fettkost + 50 g K.H.
8—12 „	200	—	2,0	4,1	
12—16 „	200	1,5	3,0	6,0	
16—20 „	330	4,0	1,7	5,5	
27. 20— 8 „	1000	1,0	1,6	3 × 5,3	
8—12 „	350	Spur	*2,4*	*8,4*	8 Uhr 1 ccm Adrenosan subc Blutzucker: 8 Uhr 0,261% 9 „ 0,312%
12—16 „	150	1,6	3,5	5,2	
16—20 „	180	2,0	2,3	4,2	
28. 20— 8 „	570	1,0	0,9	3 × 1,7	
8—12 „	480	0,4	1,4	6,6	

Leichter Fall von Diabetes mellitus mit positiver Kohlehydratbilan ohne Neigung zu Acetonurie. Die Acetonwerte in den Vorperioden beide

Versuche ungefähr in der Höhe unserer ersten Fälle. Adrenalin bewirkt im 2. Versuche eine sehr geringe, im ersten eine schwache, anscheinend verschleppte Vermehrung des Acetons. Der Blutzucker steigt im ersten Versuche nur sehr wenig (die Zuckerauscheidung wächst jedoch), im zweiten deutlich, wenn auch schwächer als normal.

Fall 24. P. F., 48jährige Frau. Im Jahre 1919 wegen einer seit ihrer Kindheit bestehenden, sich allmählich vergrößernden Struma operiert. Damals wurde bei ihr bereits Glykosurie festgestellt. Die Patientin hielt jedoch keine regelmäßige Diät ein. Vor 3 Wochen an Paronychie des linken Zeigefingers mit Lymphangoitis erkrankt, subfebrile Temperaturen. Bei der Aufnahme am 20. XI. 1925 Tageszuckerausscheidung bei gemischter Kost bis 129 g. Die Aceton- (*Legal*) und Eisenchloridreaktion positiv. Der Blutzucker nüchtern 0,20%. In der folgenden Zeit sinkt bei Eiweiß-Fettkost mit 50 g Kohlehydrat und mittleren Insulingaben die Zuckerausscheidung bis auf ungefähr 8 g pro die, doch bleibt die Eisenchloridreaktion positiv. Der nachstehende Versuch wurde vor der Insulinperiode am 3. Tage einer Eiweiß-Fettdiät + 50 g Kohlehydrat begonnen und bei dieser Kostform durchgeführt.

nber 1925	Harn		Aceton		β-Oxybuttersäure		Anmerkung
	Menge	Sacch. %	mg-%	Menge in mg	mg-%	Menge in mg	
— 6 Uhr	—	—	80,8	—	—	—	Eiweiß-Fettkost mit 50 g Kohlenhydrat.
—10 ,,	370	2,7	86,6	320,6	—	—	
—14 ,,	300	3,3	73,5	220,5	—	—	
—18 ,,	180	2,7	82,0	147,6	—	—	
— 6 ,,	500		83,2	3 × 138,6	765,0	3 × 1275,0	
—10 ,,	180	2,9	75,4	135,8	888,8	1599,8	
—14 ,,	340		82,4	280,1	834,0	2835,6	
—18 ,,	360		72,0	259,0	780,8	2810,7	
— 6 ,,	625	3,0	83,7	3 × 174,4	892,5	3 × 1859,4	
—10 ,,	300	3,2	82,4	247,2	855,0	2565,0	
—14 ,,	260	3,7	*68,1*	*177,0*	*853,5*	*2219,1*	10 Uhr 1 ccm Adrenosan subcutan. Nachher starkes Herzklopfen und Zittern.
—18 ,,	320	3,2	94,8	303,3	956,3	3060,0	
— 6 ,,	—	—	104,0	—	—	—	

Mittelschwere Form von Diabetes mit deutlicher Acetonurie bei gemischter Kost (gleichzeitig Paronychie mit subfebrilen Temperaturen). Die Acetonwerte liegen hier ungefähr in gleicher Höhe wie bei dem Diabetiker M. F. im Versuch 19. Die Versuchsperiode ist zwar kurz, doch sind namentlich die perzentuellen Acetonwerte sehr gleichmäßig, so daß sich mit Sicherheit sagen läßt, daß in der der Adrenalininjektion folgenden Harnportion keine Steigerung, eher eine Verminderung der Acetonausscheidung eintritt. Erst in der nächsten 4stündigen Periode findet

sich eine mäßige perzentuelle und absolute Steigerung. In ähnlicher Weise verhält sich auch die Ausscheidung der β-Oxybuttersäure. Der Blutzucker wurde hier leider nicht untersucht.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Bei der Erörterung der in dieser Arbeit mitgeteilten Versuche sind wir uns bewußt, daß unser Material noch in manchen Punkten ergänzungsbedürftig ist. Insbesondere ist die Zahl der Fälle, in welchen die β-Oxybuttersäure mitbestimmt wurde, noch zu gering. Ferner müssen noch Erfahrungen darüber gesammelt werden, ob das besondere Verhalten, welches die von uns untersuchten 3 Fälle von Asthma bronchiale aufweisen, mit dieser Krankheit regelmäßig verbunden ist, oder ob es sich um ein mehr zufälliges Zusammentreffen handelt. Es fehlen ferner in unserem Diabetikermaterial die ganz schweren Formen mit Ausscheidung großer Mengen von Ketonkörpern. Gewisse Schlußfolgerungen lassen sich aber aus unseren Versuchen trotz dieser Lücken auch jetzt schon mit einiger Sicherheit ziehen.

Wenn wir uns zunächst der Gruppe der Nichtdiabetiker zuwenden, so zeigt sich, daß die Vermehrung der Ketonurie durch Adrenalin, die wir der Kürze halber Adrenalineffekt nennen, gerade in den Fällen besonders stark ausfällt, bei denen eine erhöhte Disposition zur Ketonkörperausscheidung auch aus anderen Erfahrungen erschlossen werden kann. Dies gilt z. B. für den Zustand der Gravidität, dessen besondere Acetonbereitschaft durch die Untersuchungen von *Porges* und *Novak* erwiesen worden ist. Dies trifft weiterhin für akute Infektionskrankheiten zu, von denen schon seit längerem bekannt ist, daß sie nicht selten mit Acetonurie einhergehen, eine Erscheinung, die bisher auf ungenügende Nahrungszufuhr bezogen wurde, wobei aber übersehen wurde, daß bei anderen Krankheitszuständen mit gleich geringer Nahrungsaufnahme keine Acetonurie auftritt. Schließlich sahen wir den verstärkten Adrenalineffekt bei einigen Patienten mit Asthma bronchiale und wiederum konnten wir auch bei diesen feststellen, daß sie entweder bei Kohlenhydratentziehung eine besonders intensive Acetonurie aufweisen, oder trotz gemischter Kost meßbare Mengen Aceton im Harn ausscheiden. Das Zusammentreffen von Neigung zu spontaner Ketonurie bei einer bestimmten Diät und verstärktem Ausfalle des Adrenalineffektes weist auf einen beiden Erscheinungen gemeinsamen Mechanismus hin. Dieser Mechanismus ist aber bei der Adrenalinketonurie in mancher Beziehung durchsichtiger als bei der Karenzacetonurie und wirft daher auch Licht auf die letztere.

Nach allgemeiner und experimentell gut begründeter Annahme entstehen die Ketonkörper, wenn nicht ausschließlich, so doch vorwiegend in der Leber, und zwar besonders dann, wenn dieselbe glykogenarm ist

Man hat daher auch das Auftreten der Ketonkörper im Hunger mit der Glykogenarmut der Leber in Zusammenhang gebracht. Unsere Erfahrungen über die Beeinflussung der Ketonurie durch Adrenalin machen es möglich, diese Annahme näher zu präzisieren. In der Einleitung wurde bereits erwähnt, daß aus der Hemmung des Adrenalineffektes durch Ergotoxin geschlossen werden muß, daß die Mehrbildung von Ketonkörpern eine Folge der durch Adrenalin hervorgerufenen Beschleunigung des Glykogenabbaues in der Leber ist. Wie unsere Versuche zeigen, ist die Mehrbildung von Ketonkörpern unter dem Einflusse von Adrenalin eine sehr beträchtliche und übertrifft die durch bloße Kohlenhydratentziehung hervorgerufene um ein Vielfaches (gelegentlich um mehr als das 40fache). Weiter geht aus den Versuchen hervor, daß diese Zunahme nur kurze Zeit, in der Regel etwa 4 Stunden anhält, und daß dann die Ketonkörperausscheidung wieder auf das Niveau zurückkehrt, das sie vor der Injektion innehatte. Besonders aus diesem letzteren Umstande geht klar hervor, daß für die Intensität der Ketonkörperbildung nicht die absoluten Werte des Glykogengehaltes der Leber maßgebend sein können. Sonst wäre es nicht erklärlich, daß der Effekt nach 4 Stunden bereits wieder abgeklungen ist, da in dieser Zeit bei fehlender Kohlenhydratzufuhr die Glykogenbestände der Leber keinesfalls wieder ihr Ausgangsniveau erreicht haben können. *Für die Größe der Ketonkörperbildung ist offenbar in erster Linie der plötzliche Absturz der Glykogenkonzentration entscheidend*, die rasche Entleerung des Glykogens aus den Leberzellen, die ihrerseits wieder, wie wir in Übereinstimmung mit *Porges*[11]), *Geelmuyden*[12]), *Raab*[3]) annehmen möchten, sekundär die Einwanderung von Fett und die Einbeziehung desselben in den Stoffwechsel zur Folge hat. Dann ist es aber wahrscheinlich, daß auch für das Ausmaß der Hungerketonurie nicht so sehr der absolute Gehalt der Leber an Glykogen maßgebend ist, als vielmehr das Tempo, in dem die Abnahme (der Abbau) des Glykogens erfolgt. Da der Glykogenschwund im Hunger niemals mit solcher Geschwindigkeit vor sich geht wie nach einer Adrenalininjektion, ist es verständlich, daß die letztere eine viel stärkere Ketonkörperproduktion zur Folge hat, als Kohlenhydratentziehung allein. Auf Grund dieser Erwägungen wird auch die bisher nicht recht erklärbare Tatsache verständlich, daß in den ersten Tagen des Kohlenhydrathungers die Ausscheidung der Ketonkörper rasch bis zu einer gewissen Größe anwächst. später aber auf diesem Niveau verharrt oder sogar abnimmt. Denn in den ersten Hungertagen nimmt der Glykogengehalt der Leber am raschesten ab. Ist einmal ein größerer Teil der Depots entleert, dann kommt die Abnahme in ein langsameres Tempo, weil der Abbau der restlichen Glykogenmengen jetzt leichter durch Neubildung von Glykogen aus Eiweiß oder Fett kompensiert werden kann. Bekanntlich findet man selbst bei langdauerndem Hunger in der Leber

immer noch einen gewissen niedrigen Gehalt an Glykogen. Ja, es kan
sogar vorkommen, daß bei länger dauerndem Hunger der Glykogenabba
durch Neubildung überkompensiert wird, womit ganz analog wie be
Kohlenhydratzufuhr eine Abnahme der Bildung und Ausscheidun
von Ketonkörpern verbunden sein muß, die ja tatsächlich auch gelegent
lich beobachtet wird. Unter diesem Gesichtspunkte wird es auch ver
ständlich, daß Fälle, wie der des Patienten mit Oesophaguscarcinom
(Fall 16), trotz ganz ungenügender Nahrungszufuhr nur ganz minimal
Acetonmengen ausscheiden.

Auf Grund des soeben Erörterten lassen sich auch gewisse Anschau
ungen über die Gründe des verschiedenen Ausfalles des Adrenalineffekte
und damit über die Natur der größeren oder geringeren Disposition zu
Ketonurie bei gewissen physiologischen und pathologischen Zustände
entwickeln.

Bei dem Adrenalineffekt handelt es sich um 2 miteinander gekoppelt
Teilvorgänge: primär beschleunigte Glykogenolyse, sekundär Einwande
rung von Fett und Einbeziehung desselben in den Abbau. (Die Frage, o
die Ketonkörper normale Zwischenprodukte des Fettabbaues sind, sowi
die speziell von *Porges* und *Geelmuyden* vertretene Anschauung, daß si
intermediäre Produkte bei der Umbildung von Fett in Zucker darstelle
kommt für unsere Erörterung nicht in Betracht.) Ein verstärkter Adrenalin
effekt muß daher auf einen stärkeren Ausfall entweder des ersten ode
zweiten Teilprozesses bezogen werden. Über den Verlauf des erste
Teilprozesses gibt uns die Stärke der Adrenalinhyperglykämie Auskunf
Sie ist bei den von uns untersuchten Fällen mit verstärktem Adrenalin
effekte nicht größer, als bei anderen mit geringer Acetonvermehrun
Auch ander Autoren[13]) haben gefunden, daß sich z. B. bei Graviden di
Adrenalinhyperglykämie innerhalb normaler Grenzen bewegt. Es mu
also die stärkere Wirkung des Adrenalins auf die Ketonkörperbildun
durch ein besonderes Verhalten des zweiten Teilprozesses bedingt sei
d. h. bei gleicher Größe des Glykogenabbaues wandert entweder das Fet
rascher ein oder wird mehr Fett über die Stufe der Ketonkörper abgebau
Ebenso muß die größere Disposition zur Hungeracetonurie in derartige
Zuständen auf geänderte Beziehungen zwischen Glykogenschwund un
Fettabbau bezogen werden. Eine analoge Betrachtungsweise läßt sic
natürlich auch auf Fälle mit besonders schwachem Adrenalineffek
wie z. B. den Fall des Carcinoma oesophagi, anwenden. Hier ist d
schwache Ausfall der Reaktion sicher zum Teil dadurch bedingt, da
unter der Reizwirkung des Adrenalins weniger Glykogen abgebaut wir
worauf der schwächere Ausfall der Hyperglykämie direkt hinweist. O
daneben auch eine Komponente vorhanden ist, welche den zweite
Teilprozeß betrifft, ist vorläufig nicht mit einiger Sicherheit zu en
scheiden. Immerhin verdient es Beachtung, daß sich z. B. in der Grup

der Diabetiker Fälle finden, wo Adrenalin eine gleich schwache oder sogar noch schwächere Hyperglykämie zur Folge hat, die Acetonwerte aber trotzdem wesentlich stärker zunehmen als bei diesem Krebskranken.

Auch bei den Diabetikern finden wir einen sehr verschieden starken Ausfall des Adrenalineffektes. Dies steht im Einklang mit der klinisch lange bekannten Tatsache, daß die Neigung zur Ausscheidung von Ketonkörpern bei den einzelnen Diabetesfällen sehr verschieden und weitgehend unabhängig vom Grade der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels ist. Das in einem Teil unserer Fälle die Reaktion besonders schwach ausgefallen ist, könnte man nach der geringgradigen Zunahme des Blutzuckers darauf beziehen, daß der Adrenalinreiz infolge der Glykogenarmut der diabetischen Leber weniger Glykogen zum Abbau gebracht hat wie bei Stoffwechselgesunden. Ob diese Erklärung für alle derartigen Fälle ausreicht, ist aber zumindest fraglich (vgl. z. B. Fall 21 mit starker Adrenalinhyperglykämie und nur geringer Mehrausscheidung von Aceton trotz negativer Kohlehydratbilanz). Hier scheinen noch andere, unbekannte Momente mit im Spiele zu sein. Auf solche weist auch die in einem Teile der Fälle gemachte Beobachtung hin, daß die Vermehrung der Ketonkörper durch Adrenalin verspätet eintritt und sich über einen längeren Zeitraum erstreckt. Ein derartiges Verhalten haben wir bei unseren Nichtdiabetikern bisher nicht gesehen. Für eine Analyse dieser Erscheinung ist es zunächst erforderlich, den Verlauf der Blutzuckerkurve nach Adrenalin in diesen Fällen genauer zu untersuchen.

Zusammenfassung.

1. Eine spontan vorhandene oder durch Kohlehydratentziehung provozierte Ausscheidung von Ketonkörpern bei nichtdiabetischen Personen wird durch eine subcutane Injektion von 1 mg Adrenalin deutlich verstärkt. Diese Verstärkung wird bereits innerhalb der ersten Stunde nachweisbar und hält in der Regel nicht länger als 4 Stunden an. Soweit bisher untersucht, betrifft sie sowohl die Werte für Aceton und Acetessigsäure als auch die für β-Oxybuttersäure.

2. Dieser sogen. Adrenalineffekt wird durch gleichzeitige Kohlenhydrat zufuhr verhindert; nur in Fällen, die eine besondere Disposition zu Acetonurie besitzen, kann Adrenalin trotz gleichzeitiger Kohlehydratzufuhr noch eine Verstärkung der Ketonurie hervorrufen.

3. Eine besonders starke Vermehrung der Ketonurie ruft Adrenalin bei Gravidität, akuten Infektionsprozessen und einzelnen Fällen von Asthma bronchiale hervor. Alle diese Zustände lassen auch unter anderen Bedingungen, z. B. bei Kohlehydratentziehung, eine vermehrte Disposition zu Ketonurie erkennen. Dieser Umstand sowie die Analyse des Mechanismus der Adrenalinwirkung führen zu der Auffassung, daß auch

für die Hungeracetonurie nicht so sehr der absolute Tiefstand des Glykogengehaltes der Leber maßgebend ist als vielmehr die Geschwindigkeit, mit der sich die Glykogendepots entleeren, weil von dieser sekundär die Geschwindigkeit der Einwanderung und des Abbaues von Fett abhängt.

4. Auch unter den Diabetikern gibt es solche mit besonders starkem wie mit besonders schwachem Ausfall des Adrenalineffekts. Die Zunahme der Acetonausscheidung kann auch dann sehr gering sein, wenn der Blutzucker sehr stark ansteigt. Sehr auffällig ist die bei einem Teil unserer Diabetiker gemachte Beobachtung, daß die Vermehrung der Ketonurie durch Adrenalin verspätet eintritt und sich über einen längeren Zeitraum erstreckt, wie bei Nichtdiabetikern.

Literatur.

[1]) *Hubbard* und *Wright*, Journ. of biol. chem. **49**, 385. 1921. — [2]) *Beumer*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **35**, 305. 1923. — [3]) *Raab, W.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **49**, 179. 1926. — [4]) *Lublin, A.*, Biochem. Zeitschr. **133**, 626. 1922. — [5]) *Goldblatt, M. W.*, Biochem. journ. **19**, 626. 1925. — [6]) *Engfeldt, N. O.*, Biochem. Zeitschr. **159**, 257. — [6a]) *v. Noorden*, Die Zuckerkrankheit. 7. Aufl. 1917. S. 203. — [7]) *Porges, O.*, und *J. Novak*, Berlin. klin. Wochenschr. 1911, S. 1757; 1912, S. 2255. — [8]) *Bornstein, A.* (und Mitarbeiter), Biochem. Zeitschr. **118**, **122**, **126**, **132**. — [9]) *Pollak, L.*, und *W. Robitschek*, Wien. klin. Wochenschr. 1926. — [10]) *Singer, G.*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 156 und 1925, S. 64; Klin. Wochenschr. 1924, S. 1995. — [11]) *Porges, O.*, Ergebn. d. Physiol. **10**, 1. 1910. — [12]) *Geelmuyden, H. Chr.*, Ergebn. d. Physiol. **21**, Abt. 2. 1923. — [13]) *Guggisberg, H.*, Ergebn. d. Physiol. **24**, 722. 1925., *Ryser*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**, 408. 1916.

(Aus der I. Med. Klinik der Charité. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *W. His.*)

Die Wirkung der Schilddrüsensubstanz auf die Blutzusammensetzung.

2. Mitteilung.

Von

Dr. **Fritz Rothschild** und Dr. **Max Jacobsohn,** Berlin.

(Eingegangen am 25. November 1926.)

Die Versuchsergebnisse mit Insulin veranlaßten uns, die Untersuchung der Wirkung anderer Arzneimittel in dieser Richtung vorzunehmen. Neben Adrenalin, Cholin, Atropin, Ergotamin wurde auch der Wirkungsmechanismus der Schilddrüsensubstanz auf die Blutzusammensetzung geprüft. Als Präparat diente uns das von der Firma Freund und Redlich hergestellte Thyreophorin. Stoffwechseluntersuchungen unterblieben, da bereits von anderer Seite darüber berichtet wurde (*Mecklenburg*, Therapie der Gegenwart, H. 1, 1926).

Wir haben schon in unserer Insulinarbeit darauf hingewiesen, daß wir bei den einzelnen Stoffwechselerkrankungen nachprüfen wollen, inwieweit sich auch da der Ionenantagonismus geltend macht. Letzten Endes ist auch der Konstitutionstyp ein Stoffwechseltyp. Es ist von vornherein zu erwarten, daß die Begriffe vagisch und sympathisch nicht immer in bezug auf alle Ionengruppen gleichsinnig zum Ausdruck kommen. Der Regulationsmechanismus, Gewebe — Blut, läßt sich nicht ohne weiteres zwangsmäßig gruppieren, vor allem nicht bei den „eigentlichen" Stoffwechselerkrankungen, bei denen die Störungen ätiologisch weitgehend differenziert sind. So hält *S. G. Zondek* die Elektrolyte für Regulatoren bei Stoffwechselkrankheiten und stellt die Frage auf, ob die Stoffwechselkrankheiten durch Störungen im Regulationssystem entstanden sind, oder ob die am chemischen Geschehen selbst beteiligten Faktoren, wie z. B. die Fermente, für das Auftreten von Störungen verantwortlich zu machen sind.

Wir untersuchten auch hier den Blutzucker (*Hagedorn-Jensen*), Cholesterin (*Autenrieth* und *Funk*), anorganischen und organischen Phosphor (*Greenwald*, in der Modifikation von *Kleinmann*), Calcium und Kalium (*Kramer* und *Tisdall*), Reststickstoff (*Bang*).

Im allgemeinen herrscht die Annahme, daß die thyreotoxischen Erscheinungen mit einem erhöhten Sympathicotonus einhergehen (*L. Kessel*, *G. Lieb*, *H. T. Hyman* und *H. Lande*, *D. Lyon*, *Reinhard*,

E. Wertheimer, *E. Seitz* u. a.). Eine Reihe von klinischen Erscheinunge wie beschleunigte Herzaktion, leicht erhöhter Blutdruck, erhöhte Blutzucker, teilweise erhöhter Cholesterinspiegel usw. sprechen dafür

Wenn man demnach künstlich einen thyreotoxischen Zustand hervorruft, in unserem Falle durch Verabreichung von 0,3—1,0 g Thyreophorin, müßte man Erscheinungen erwarten, die ein vorüber gehendes Zustandsbild schaffen, ähnlich dem, wie wir es beim Basedow sehen. Wir richteten uns bei der zweiten Blutentnahme danach, wann beim Patienten das Gefühl des Heißhungers auftrat. Meist trat dieser Zustand $^3/_4$—1 Stunde nach Verabreichung der Tabletten ein.

Im großen und ganzen zeigte der Blutzucker eine geringe Tendenz zum Abfall. Die Schwankungen waren aber sehr minimal, so daß wir uns aus den bisherigen Ergebnissen nicht gestatten, Schlüsse zu ziehen Im Mittel blieb er vor und nach Thyreophorin konstant auf 120 mg *Bodansky* beobachtete nach Thyroxin eine leichte Hyperglykämie *Romeis* sah nach Thyroxin ein Verschwinden des Leberglykogens bei der Maus.

Ganz anders verhält sich dagegen das Cholesterin. In fast allen Versuchen, d. h. im ganzen 11 mal (einmal Abfall des Cholesterinspiegels einmal blieb der Cholesterinspiegel nach Verabreichung von Schild drüsensubstanz gleich), zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Chole sterinspiegels bis zu 20% des Anfangswertes. Anstieg im Mittel von 209 auf 233 mg. Dabei war mitunter eine geringgradige Lipämie zu beobachten. Diese Beobachtung ist von einer gewissen Bedeutung Es ist durchaus möglich, daß einer der Hauptangriffspunkte des wirk samen Schilddrüseninkretes darin zu suchen ist. Es würden somit bei den thyreotoxischen Zuständen gerade die Cholesterinkörper aus dem Gewebe mobilisiert werden resp. die Fettsäuren mit dem Cholesterin eine Synthese zu Cholesterinestern bilden. Es wäre nachzuprüfen, ob sich das freie Cholesterin vermehrt oder ob sich die Cholesterinester vermehren. Die hin und wieder zu beobachtende geringgradige Lipämie nach Schilddrüsenverfütterung spricht mehr für die letztere Anschauung Damit ließe sich teilweise das Prinzip der Entfettung erklären.

Die beiden Phosphorfraktionen zeigten nach Schilddrüsensubstanz eine Senkung, der anorganische eine geringgradige von 6,8 auf 6,6 mg P_2O_5 der organische von 16,6 auf 15,1 mg-% P_2O_5. Die gleiche Beobachtung machten wir nach Adrenalin und auch beim Basedow nach Ergotamin Wahrscheinlich wird auch hier, ähnlich wie beim Adrenalin, eine ver mehrte Phosphatausscheidung im Urin erfolgen.

Die Wechselwirkung zwischen Calcium und Kalium war nicht sehr einheitlich. Mehrmals war allerdings ein deutlicher Anstieg des Calciums zu verzeichnen, der Kaliumspiegel ging in der Mehrheit herunter oder blieb konstant. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Unter-

suchungen von *Oltramare*, der nach Verfütterung von Schilddrüsensubstanz eine Steigerung des Calciumsgehaltes im Blute beobachtete. Umgekehrt wird nach Schilddrüsenverkleinerung resp. Entfernung der Schilddrüse eine Senkung des Calciumspiegels im Serum (*J. M. Rabinowitch*) und auch des Gesamtblutes (*Marie Parhon*) beobachtet.

Einheitlicher war das Verhalten des Reststickstoffes. In 10 Versuchen war eine deutliche Senkung des Reststickstoffes zu beobachten. Dabei ist nach Verabreichung von Schilddrüseninkret die Stickstoffausscheidung im Urin vermehrt. Wahrscheinlich wird die Verminderung des Reststickstoffs durch eine Mehrausscheidung von Harnstoff bedingt da nach Thyreoideaverabreichung die Harnstoffausscheidung im Urin zunimmt (*G. Leone*). Es ist somit auch eine weitere Erklärung für den vermehrten Eiweißabbau gegeben. Der Reststickstoff fiel im Mittel von 23,98 auf 21,88 mg-%.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß durch Verabreichung von Schilddrüsensubstanz in erster Linie das Fett mobilisiert wird und die Eiweißkörper in größerem Maße abgebaut werden. Auf den vermehrten Eiweißabbau haben schon *Voit* und *Magnus-Levy* hingewiesen. Ein vermehrter Kohlenhydratverbrauch kommt nicht deutlich zum Ausdruck, denn der Blutzucker zeigt nur minimale Schwankungen.

Durch Verabreichung von Schilddrüsensubstanz erzielen wir vorwiegend einen Sympathicuseffekt, der seinen Ausdruck findet in einem Anstieg des Cholesterinspiegels, Abfall des Gesamtphosphors, vorwiegend Calciumanstieg und Kaliumabfall, Senkung des Reststickstoffs im Serum.

Literatur.

Biedl, A., Bd. 3. 1922. — *Bodansky, A.*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **20**, 538—540. 1923 und **21**, 46. 1923. — *Kessel, L., C. C. Lieb, H. T. Hyman* und *H. Lande*, Arch. of internal med. **31**, 433—454, 1923. — *Kraus-Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. 1 (Literatur!). — *Landsberger, M.*, Klin. Wochenschr. **3**, 1360—1361. 1924. — *Lyon, D.*, Brit. med. journ. 1923, Nr. 3258, S. 966 bis 967. — *Magnus-Levy, A.*, Zeitschr. f. klin. Med. **33**. 1897. — *Mecklenburg, M.*, Therapie d. Gegenw. 1926, H. 1. — *v. Noorden*, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 2. 1907 (Literatur!). — *Oltramare, H.*, Schweiz. med. Wochenschr. **54**, 55—56. 1924. — *Parhon, C. J.*, und *M. Goldstein*, Traité d'endocrinologie Jassy: Viata Romineasca, S. A. 1923. — *Parhon, Marie*, Endocrinology **7**, 311 bis 312. 1923. — *Rabinowitch, J. M.*, Journ. of laborat. a. clin. med. **9**, 543 bis 546. 1924. — *Reinhard, W.*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **180**, 170—176. 1923. — *Romeis, B.*, Biochem. Zeitschr. **135**, 85—106. 1923. — *Rothschild, F.*, und *M. Jacobsohn*, Zeitschr. f. klin. Med. **104**, 70—79 (Literatur!); Verhandl. d. 38. Kongresses der Dtsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1926, S. 447—449. 89. Versamml. Dtsch. Naturforscher u. Ärzte, Düsseldorf 1926. — *Seitz, E.*, Zentralbl. f. inn. Med. **42**, Nr. 43, S. 842—844. — *Voit, F.*, Zeitschr. f. Biol. **35**. 1897. — *Wertheimer, E.*, Arch. internat. de physiol. **17**, 337—343. 1922. — *Zondek, S. G.*, Klin. Wochenschr. **4**, Nr. 17, S. 809—816; Nr. 19, S. 905—910. 1925.

(Aus der I. Med. Klinik der Charité. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *W. His.*)

Die Wirkung von Ergotamin (Stoll) beim Basedow und im Tierversuch auf die Blutzusammensetzung.

3. Mitteilung.

Von

Dr. **Fritz Rothschild** und Dr. **Max Jacobsohn.**

(Eingegangen am 29. November 1926.)

Als *Barger* und *Carr* das *Ergotoxin* und gleichzeitig unabhängig von ihnen *Kraft* im Jahre 1906 das *Hydroergotinin* aus dem Mutterkorn gewonnen hatten, prüfte im gleichen Jahre *Dale* deren Wirkungsmechanismus nach. Er stellte dabei fest, daß diesen Substanzen eine *negativ sympathicotrope* Wirkung zuzuschreiben ist. Sie können die Wirkung des Adrenalins aufheben bzw. umkehren. Später hat dann *Stoll* im Jahre 1918 aus dem Mutterkorn das Alkaloid *Ergotamin* gewonnen (letzteres ist als Ergotamintartrat unter dem Namen Gynergen von der Firma Sandoz im Handel). Auch beim Ergotamin wurde von *Kolm* und *Pick*, ferner von *Amsler* nachgewiesen, daß es den Adrenalineffekt aufheben kann. Hinsichtlich der Wirkung auf den Blutdruck hat *Rothlin* bei der Katze, wie auch beim Hund, ausschließlich eine Blutdruckerhöhung festgestellt, außerdem wird nach *Rothlin* am isolierten Gefäßstreifen der Arteria mesenterica vom Rind und am isolierten Gefäßstreifen der Arteria cornaris cordis die Adrenalinwirkung aufgehoben. *Lesser* und *Zipf* konnten die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalins an der künstlich durchbluteten Froschleber durch Ergotamin aufheben. *Rothlin* selbst konnte keine Senkung des Zuckerspiegels beim Kaninchen beobachten, wohl aber, wenn durch Adrenalin zuvor eine Erhöhung hervorgerufen wurde, dann wurde durch Ergotamin der erhöhte Blutzuckerspiegel zur Norm gebracht. Ferner hat *R. Thiel* eine starke Senkung des Augendrucks und minimale Pupillenverengerung festgestellt. Nach unseren Beobachtungen setzt Ergotamin die Zahl der Pulsschläge herab, es beseitigt den Erregungszustand, der gleichzeitig einen beschleunigten Herzrhythmus bedingt. Es wirkt so gegensätzlich zum Adrenalin wie auch zum Atropin. *Kauffmann* und *Kalk* beobachteten ferner am Magen und Darm von Tier und Menschen eine gleiche Wirkung wie beim Adrenalin (Sympathicuswirkung), *Stahnke* hingegen am Hunde eine Vaguswirkung (Dosierung!). Inwieweit dem Ergotamin demnach eine amphotrope Wirkung zuzuschreiben ist,

ähnlich wie dem Atropin, versuchten wir durch Untersuchungen seiner Wirkung auf den Ionenantagonismus im Blute nachzuprüfen.

Dafür schien uns zur klinischen Prüfung die Basedowsche Krankheit am geeignetsten, zumal wir gerade hier eine Reihe sympathicotroper Zustände haben. Außerdem wurde von anderer Seite Günstiges über die klinische Beeinflussung der Krankheit durch Ergotamin berichtet (*Porges* und *Adlersberg* u. a.). Unsere Normalversuche wurden an Hunden durchgeführt.

Zuvor mögen noch einige klinische Beobachtungen kurz angeführt werden, die nach der Gynergeninjektion (1 ccm = $^1/_2$ mg Ergotamintartrat) beim Basedowpatienten beobachtet wurden. Der starke Erregungszustand, der noch durch den psychischen Eingriff der Blutentnahme und Injektion verstärkt wurde, ging nach kurzer Zeit, schon nach etwa 10 Min., zurück. Die Patienten wurden viel ruhiger, die Pulsbeschleunigung ließ wesentlich nach, sie ging beispielsweise von 140 auf 100 Pulsschläge in der Minute herunter. Die Patienten zeigten außerdem eine gewisse Müdigkeit, die im Tierversuch noch viel ausgeprägter war. Nach der Gynergeninjektion wurde bei den Basedowpatienten niemals Erbrechen beobachtet, hingegen 5mal bei 6 Tierversuchen (die tabesähnlichen Erscheinungen, wie sie *Panter* in einem Fall, Med. Klin. Nr. 23, 1926, beobachtet hat, beruhen sicher auf Überdosierung). Als Kriterium für die zweite Blutentnahme galt für uns die Herabsetzung des Pulses, die nach 20—30 Min. ihr Maximum erreichte. In der Mehrheit stellte sich bei der zweiten Blutentnahme kein Erregungszustand mehr ein. Dies spricht dafür, daß beim Gynergen wohl noch eine zentrale Komponente wirksam ist.

Auch hier untersuchten wir den Blutzucker, Cholesterin, anorganischen und organischen Phosphor, Calcium und Kalium, Reststickstoff.

Im allgemeinen beobachtet man beim Basedow eine mäßige Erhöhung des Blutzuckers (*F. Rolly* und *F. Oppermann*, *F. Renzo*). *Flesch* fand keinen erhöhten Blutzucker. Der Durchschnittswert betrug bei uns bei 7 ausgesprochenen Basedowpatienten 170 mg-% und ging nach Ergotamin auf 142 mg-% herunter, also eine deutliche Senkung.

Der Cholesterinspiegel war bei älteren Basedowpatienten erhöht, er lag um 200 mg-%, bei jugendlichen Basedowpatienten war er subnormal. Der Durchschnittswert betrug 171 mg-%. Nach Ergotamin trat eine Senkung ein, die bei erhöhtem Cholesterinspiegel ausgesprochener war. Im Mittel ging der Cholesterinspiegel auf 166 mg-% herunter. Hier zeigt sich deutlich die Wechselwirkung zur Schilddrüsenwirkung, denn nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz beobachtet man eine starke Steigerung des Cholesterinspiegels. *E. Leupold*, *C. Sestini* beobachteten ebenfalls nach Thyreoidin eine Cholesterinvermehrung im Blut. Die Senkung des Blutzuckers, die Tendenz zum Abfall des Cholesterin-

spiegels legen die Vermutung nahe, daß es sich, auch im Gegensatz zum Adrenalin, um einen vermehrten Glykogenansatz und Fettansatz handelt. Es müßten auch hier freies Cholesterin und Cholesterinester vor und nach Ergotamin untersucht werden.

Die Phosphorfraktionen fallen beide ab, sowohl die anorganische wie die organische. Der anorganische Phosphor geht im Mittel von 8,3 mg-% P_2O_5 auf 7,0 mg-% P_2O_5, der organische von 15,7 auf 15,1 mg-% P_2O_5 herunter. Auch hier müßte man die Phosphatausscheidung im Urin beobachten, zumal sich im Blute der Phosphor gleich verhält wie unter der Wirkung von Thyrephorin und Adrenalin.

Calcium geht im Mittel von 10,6 auf 9,8 mg-% herunter (nach *W. Th. Andersen* und *E. Herzfeld* zeigt der Calciumspiegel beim Basedow keine Veränderung gegenüber der Norm). Das Kalium steigt im Mittel von 17,50 mg-% auf 19,10 mg-%. Ausgesprochener Vaguseffekt im Blut.

Der Reststickstoff steigt im Gegensatz zur Schilddrüsensubstanz, und zwar von 27,08 auf 31,54 mg-%. Nach *Booshby* und *J. Sandiford* ist der Reststickstoffspiegel beim Basedow normal. Wahrscheinlich wird der vermehrte Eiweißabbau, wie er durch Schilddrüsensubstanz erzielt wird, durch Ergotamin blockiert. Es müßten darüber noch Versuche angestellt werden. Diese gegensätzliche Erscheinung macht aber noch eine weitere Auffassung wahrscheinlich. Sie bestätigt die Auffassung von *W. R. Heß*, daß die Sympathicuswirkung einer *ergotropen* Wirkung entspricht (Thyrephorin = vermehrter Substanzabbau = dissimilierende Funktion). Beim Ergotamin, wenigstens beim Basedowpatienten, Tendenz zum gesteigerten Ansatz = assimilierende Funktion. Die Ergotaminwirkung bestätigt aber auch noch eine andere Funktion nach der Auffassung von *Heß*. Die Müdigkeit und das Schlafbedürfnis, die nach Ergotaminverabreichung eintreten, lassen sich ganz im Sinne von *Heß* werten. Es handelt sich um eine „positive Funktion, die sich zugunsten der sich restituierenden Gewebselemente vollzieht“, = Parasympathicuseffekt.

Somit entspricht das Verhalten des Reststickstoffs ebenfalls einer Funktion des vegetativen Nervensystems. *Senkung des Reststickstoffs entspricht einem Sympathicuseffekt, Steigerung einem Vaguseffekt.* Eine Reihe von Störungen bei Stoffwechselkrankheiten, wie beispielsweise die Urämie, würden diese Auffassung erhärten. Auch hier müßte das Verhalten des Reststickstoffs im Schlaf, ferner unter der Wirkung von Sedativa und Hypnotica beobachtet werden.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so herrscht unter Ergotamin beim Basedow ein Vaguseffekt im Blute vor, gekennzeichnet durch Senkung des Blutzuckers, Cholesterinspiegels, Calciums, Anstieg des Reststickstoffs und des Kaliums. Beide Phosphorfraktionen sinken wie bei Adrenalin und Schilddrüsensubstanz.

Tabelle 1.

mg-%	Blutzucker	Cholesterin	Anorg.	Organ. Phosph. (P_2O_5)	Ca	K	Rest-N
vor Ergotamin	170	171,0	8,5	15,7	10,6	17,5	27,08
nach Ergotamin	142	166,0	7,0	15,1	9,8	19,1	31,54

Ganz anders ist das Verhalten von Ergotamin im Tierversuch.

Tabelle 2.

mg-%	Blutzucker	Cholesterin	Anorg.	Organ. Phosph. (P_2O_5)	Ca	K	Rest-N
vor Ergotamin	86	138	8,8	19,8	10,9	21,78	28,22
nach Ergotamin	94	132	9,3	21,6	11,1	21,59	28,48

Es war hier größtenteils eine Umkehr der Wirkung festzustellen. Der Sympathicuseffekt überwog: Blutzuckeranstieg, Calcium Tendenz zum Anstieg, Kalium Tendenz zum Abfall, beide Phosphorfraktionen steigen an, Cholesterin fällt, ferner Anstieg des Reststickstoffes. Abgesehen von der teilweisen Umkehr der Wirkung gegenüber den Basedowpatienten macht sich *beim Ergotamin, ähnlich wie beim Atropin, das amphotrope Verhalten geltend. Im klinischen Versuch herrscht der Vaguseffekt, im Tierversuch eher der Sympathicuseffekt vor.*

Literatur.

Barger und *Carr*, Chem. News **94**, 89. 1906. — *Kraft*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **244**, 336. 1906; **245**, 644. 1907. — *Dale*, Journ. of physiol. **34**, 163. 1906. — *Stoll*, Verhandl. d. schweiz. Naturforscher-Ges. 1920, S. 190; Schweiz. Apotheker-Zeit. 1922, Nr. 26—28, S. 341—346, 374—383. — *Kolm* und *Pick*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **189**, H. 1/3. 1921. — *Amsler*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, H. 1/3. 1920. — *Rothlin*, Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40, S. 978—981; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 46, S. 2294—2297 und Nr. 47, S. 2341—2343; 1925, Nr. 30, S. 1437—1443; Wien. med. Wochenschr. 1925, Nr. 36 und 38. — *Lesser* und *Zipf*, Biochem. Zeitschr. **140**, H. 4/6. 1923. — *Thiel, R.*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 20, S. 895. — *Kauffmann* und *Kalk*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**, H. 4/6, S. 344—364. 1923. — *Stahnke*, Verhandl. d. Physiol.-med. Ges. zu Würzburg, Neue Folge **50**, H. 5. — *Porges* und *Adlersberg*, Wien. klin. Wochenschr. 1925, Nr. 22, S. 587—588 und Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 31. — *Rolly, F.*, und *F. Oppermann*, Biochem. Zeitschr. **48**, 471—479. 1913. — *Renzow, F.*, Arch. di patol. e clin. med. **4**, 405—417. 1925. — *Flesch, M.*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **82**, 236—252. 1912. — *Leupold, E.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Sonderband **33**, 8—21. 1923. — *Sestini, C.*, Biochim. e terap. sperim. **12**, 293—306. 1925. — *Andersen, W. Th.*, Hospitalstidende **68**, 1177—1193. 1925. — *Herzfeld, E.*, und *J. Neuburger*, Dtsch. med. Wochenschr. **50**, 1324—1325. 1924. — *Boothby, W. M.*, und *J. Sandiford*, Journ. of the Americ. med. assoc. **81**. 1923. — *Hess, W. R.*, Klin. Wochenschr. **5**, 1353—1354. 1926.

(Aus der I. Med. Klinik der Charité. — Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. *W. His.*)

Die Wirkung des Adrenalins auf die Blutzusammensetzung.

4. Mitteilung.

Von

Max Jacobsohn und **Fritz Rothschild.**

(Eingegangen am 25. November 1926.)

In unseren Untersuchungen über die Wirkung des Insulins auf die Blutzusammensetzung (Verhandl. des Dtsch. Kongresses für innere Medizin 1926, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 104, S. 70—79) betonten wir schon, daß der Stoffwechseltyp ein vegetativ definierter Konstitutionstyp sein müsse, und daß dementsprechend Pharmaka, die in den normalen und pathologischen Stoffwechsel eingreifen, auch den Tonus des vegetativen Nervensystems verändern müssen. Das Adrenalin wirkt auf den Blutzucker ebenso stark, nur umgekehrt. Deswegen haben wir es zum Gegenstand unserer weiteren Untersuchungen gewählt.

Schon im Jahre 1900 wurde die sympathische Wirkung des Adrenalins auf den Dilatator pupillae von *Wessely* entdeckt. In den Jahren 1901 bis 1905 wiesen *Langley* und später *Elliot* auf die Übereinstimmung der sympathischen Nervenwirkung und der Adrenalinwirkung auf die vegetativen Organe hin. Damals erkannte man auch, daß die Ursache der Adrenalinglykosurie in der Hyperglykämie zu suchen sei. In neuester Zeit hat man nachweisen können, daß zwischen Insulin und Adrenalin ein weitgehender Antagonismus besteht *Gottschalk*, *Kogan*, *Ohara* und *Lavaczek*). Aus dem Verlauf der Blutdruckkurve nach *Dresel* kann man Rückschlüsse auf den vegetativen Tonus ziehen. In unserer Arbeit über den Einfluß des Insulins auf die Blutzusammensetzung haben wir erstmalig die gesamten Komponenten im Blute untersucht, die sowohl für den intermediären Stoffwechsel als für das vegetative Nervensystem maßgebend sind, nämlich: Blutzucker (*Hagedorn*, *Jensen*), Cholesterin (*Authenrieth* und *Funk*), anorganischen und organischen (Phosphor *Greenwald*, in der Modifikation von *Kleinmann*), Calcium und Kalium (*Cramer* und *Tisdall*). Dabei fanden wir, daß alle Vorgänge des intermediären Stoffwechsels ihr Spiegelbild in den Geschehnissen des vegetativen Nervensystems haben. Das veranlaßte uns, unsere Untersuchungen auch auf Adrenalin, Cholin und Atropin (Bellafolin) aus-

zudehnen. Es darf vorweggenommen werden, daß wir auch bei diesen Mitteln gleichsinnige Veränderungen im Stoffwechsel und im vegetativen Nervensystem fanden. In unseren Versuchen gaben wir 1 mg Adrenalin subcutan und untersuchten das Blut nach 30 Min.

Adrenalin	Vorher	Nachher
Blutzucker	0,121	0,175
Ca	9,0	10,7
K	19,2	18,4
Cholesterin	133,2	146,4
Anorganischer Phosphor . . .	6,9 P_2O^5	5,6 P_2O^5
Organischer Phosphor	15,8 P_2O^5	14,7 P^5O^5

Dies entspricht auch etwa dem Höhepunkt der Blutzuckerwirkung.)bjektiv war nach wenigen Minuten starker Tremor in den klinischen Versuchen und bei den Hunden Unruhe und Erregung zu bemerken. In einigen Fällen trat unangenehmes Herzklopfen auf, las sich aber nach kurzer Zeit durch perorale Bellafolingaben von $^1/_2$ mg beheben ließ. Auf diesen Antagonismus werden wir noch n unseren Mitteilungen über Atropin zurückkommen. Es würde weit über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, auf sämtliche Arbeiten über die Adrenalin-Glykämie einzugehen. Auch wir fanden zum Teil ganz erhebliche Steigerungen bis Verdoppelung des Blutzuckers nach Adrenalininjektion. Zur Deutung dieser Befunde tragen die Arbeiten von *Friend* bei, der darauf hingewiesen hat, daß Adrenalin chemisch dieselben Reaktionen gibt wie der Blutzucker. Die Hyperglykämie beruht zu einem Teil auf der von einigen Autoren nachgewiesenen Verminderung des Zuckerabbaus. Als Bildungsstätten der Glucose werden llgemein die Glykogendepots angesehen, für die Adrenalinglykämie or allem das der Leber. *Cori* konnte diese Glykogenzerstörung in der Leber direkt nachweisen. Dabei kommt es zu einer starken Kontraktion er Lebervenen und Pfortadergefäße.

Aber die Glykogendepots sind nach *Lavaczek* nicht die alleinigen Bildner der Glucose, sie stammt zum Teil aus der Hexose-Phosphorsäure.

Als Bildungsstätten der Harnphosphate nahm *György* die Nierenzellen n. Beim Insulin scheint der dort stattfindende Zerfall der Phosphorerbindungen blockiert zu werden (*Rothschild* und *Jacobsohn*). *Wohringer* and im Antagonismus zum Insulin nach Adrenalin Hyperphosphaturie. m Einklang mit diesen Befunden fanden wir nach Adrenalin einen bfall beider Phosphorfraktionen im Blute. Bei Untersuchung des arotisblutes nach Adrenalinvergiftung fanden *Pulay* und *Richter* eine cidosis. Es besteht also auch die Möglichkeit, daß es sich bei der hosphaturie um eine direkte Nervenwirkung als Folge des veränderten

H-Ionenmilieus handelt oder um einen Regulationsvorgang zur Wiederherstellung der Blut-*ph*.

Dresel und *Sternheimer* haben in ihren Versuchen nachgewiesen, daß es hauptsächlich der physiko-chemische Zustand der Lipoide ist, der eine einheitliche Erklärung der Nervenwirkung der vegetativen Pharmaka und der Ionen auf die Zelle zuläßt. Cholesterinzusatz hat einen sympathischen Zustand der Gewebe zur Folge. In unseren Versuchen findet die sympathische Wirkung ihren Ausdruck in einem Cholesterinanstieg im Blut. Die Organdepots, besonders die der Leber, sind hieran in der Hauptsache beteiligt (*Mahnert*). *Thannhauser* und *Schaber* stellten fest, daß die Leber durch ihre fermentative Funktion nur imstande ist, freies Cholesterin in die Galle abfließen zu lassen. Bei Schädigungen des Leberparenchyms beobachteten sie dementsprechend einen Anstieg des freien Cholesterins im Serum.

Weiterhin ist das Ansteigen des Cholesterins durch die hemmende Wirkung des Adrenalins auf die Gallenblase zu erklären. Eine Aufklärung werden erst die von *Thannhauser* angeregten Untersuchungen der Relationen freies Cholesterin: Cholesterinester bringen.

Wir möchten hier gleichzeitig die Anregung geben, zu diesem Zwecke das Adrenalin zu verwenden, da Störungen in diesem Stoffwechsel, die vielleicht sonst latent sind, so deutlicher zum Ausdruck kommen, gewissermaßen als Belastung des Leberstoffwechsels.

Vor allen Dingen fand man, daß die Elektrolyte Calcium und Kalium wesentlich sind für das Zustandekommen des vegetativen Nervenreizes auf die Zelle. Das Fehlen von Calcium in der Nährlösung des Froschherzens macht die Übertragung des Sympathicusreizes unmöglich. Elektrische Reizung des Sympathicus hat eine Erhöhung des Calciumgehaltes im Blute zur Folge (*Leites*). Calcium, Cholesterin und H-Ionen verstärken die Adrenalinwirkung (*Dresel* und *Sternheimer*). Nach allem also ist das Calcium einer der Hauptvermittler der rezeptiven Zellsubstanz für das Adrenalin (*Billigheimer*, *Dresel*, *Kylin*, *Bäumer* und *Schäfer*).

In den Versuchen fanden wir als Ausdruck des sympathischen Zustandes im Blut eine Erhöhung des Calciumspiegels, eine Senkung des Kaliums. Dies stimmt überein mit den Untersuchungen von *Pulay* und *Richter*.

Der vereinzelte Ansteig des Kaliums, der mit einem Sinken des Calciumspiegels verbunden ist, dürfte der wohl von *H. Zondek* und *Ucko* vermuteten zweiten Phase der Hormonalwirkung entsprechen. Verfasser erklären diesen Phasenwechsel mit einer in der *Zelle auftretenden* Elektrolytverschiebung, die durch die erste Phase selbst bewirkt wird.

Zusammenfassend fanden wir: für das Adrenalin zu dessen vegetativen Symptomen die analogen Stoffwechselveränderungen.

Literatur.

[1]) *Beumer* und *Schäfer*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **33**. 1922. — [2]) *Billigheimer*, Klin. Wochenschr. **1**, 256—258. 1922. — [3]) *Cori, Carl F.*, Journ. of biol. chem. **63**, 253—268. 1925. — [4]) *Dresel, Kurt*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **22**, 34 bis 53. 1921. — [5]) *Dresel* und *Sternheimer*, Klin. Wochenschr. **4**, 816—819. 1925. — [6]) *Elliot*, Journ. of physiol. **32**, 401. 1905. — [7]) *Friend*, Med. journ. a. record **120**, 59—62. 1924. — [8]) *Gottschalk*, Klin. Wochenschr. **3**, 1356—1357. 1924. — [9]) *Kogan*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**, 42. 1924. — [10]) *Kolm* und *Pick*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 79—103. — [11]) *Kylin*, Med. Klinik **21**, 1580—1581. 1925. — [12]) *Kylin*, Klin. Wochenschr. **4**. 1925. — [13]) *Kylin*, Klin. Wochenschr. **4**, 969—970. 1925. — [14]) *Langley*, Journ. of physiol. **72**, 237. 1901; **33**, 374. 1905. — [15]) *Leites*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**. 1925. — [16]) *Lyman*, Journ. of exp. Therap. **21**, 336—343. 1923. — [17]) *Ohara*, Tohoku journ. of exp. med. **6**, 213—247. 1925. — [18]) *Pulay* und *Richter*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **48**, 582—589. 1926. — [19]) *Rothschild* und *Jacobsohn*, Verhandl. d. Dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1926. — [20]) *Rothschild* und *Jacobsohn*, Zeitschr. f. klin. Med. **104**, 70—79. 1926. — [21]) *Thannhauser* und *Schaber*, Klin. Wochenschr. **5**, Nr. 7. S. 252—253. — [22]) *Wessely*, Bericht d. ophthalm. Ges. Heidelberg 1900. — [23]) *Wohringer*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 588—590. 1924. — [24]) *Zondek, H.*, und *Ucko*, Klin. Wochenschr. **4**, Nr. 1, S. 67. 1925.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Berlin. — Geh. Rat Prof. Dr. *W. His.*)

Die Wirkung des Atropins (Bellafolins) auf die Blutzusammensetzung.

5. Mitteilung.

Von

Max Jacobsohn und **Fritz Rothschild.**

(Eingegangen am 25. November 1926.)

Wegen des interessanten Antagonismus Adrenalin: Atropin (Bellafolin) haben wir auch das letztere in unsere Untersuchungen einbezogen.

Schon im Jahre 1870 zeigten *Schmiedeberg* und *v. Bezold* in ihren Versuchen, daß eine geringe Dosis Atropin die Reizung des Vagus am isolierten Herzen unwirksam mache. Viele Jahre später, 1910, wies *Loeb* dasselbe Verhalten für die Calciumsalze nach. Obwohl klinisch das Atropin eine weit verbreitete Anwendung fand, sind die Untersuchungen über seine Wirkung auf die Blutzusammensetzung der intermediären Stoffwechsel und Ionenantagonismus recht spärlich. Dem Atropin konnte man auch eine eindeutig lähmende Vaguswirkung nicht zuschreiben. Selbst wenn man von den Fehlerquellen der Dosierung dem zweiphasigen Effekt (*Daniélopulu* und *Proka*) absieht. Wir haben schon in der vorigen Mitteilung auf den Antagonismus Adrenalin: Atropin hingewiesen. In den folgenden Untersuchungen hat es sich auch herausgestellt, daß die Atropinwirkung eine amphotrope ist. Sie stellt sich in der Blutzusammensetzung sowohl als sympathischer als auch parasympathischer Effekt dar. *Backmann* und *Lundberg* haben nachgewiesen daß zur Paralysierung der Adrenalinwirkung eine bestimmte Atropinmenge notwendig ist. Das Atropin soll dabei sowohl Parasympathicus als auch Sympathicusendigungen lähmen, das Adrenalin die Lähmungen der sympathisch-motorischen Endorgane wieder aufheben. *Daniélopulu* wies in seinen Versuchen an isolierten Arterienstückchen die amphotonische Wirkung des Atropins nach. In unseren Versuchen verwandten wir das Bellafolin Sandoz der Firma Fritz Augsberger, ein Belladonnapräparat von konstanter Zusammensetzung (*Stoll*, *Löffler*, *Rothlin*). Unser Untersuchungsschema erstreckte sich auch hier wieder auf Blutzucker, Cholesterin, anorganischen Phosphor, organischen Phorphor, Calcium und Kalium.

	Vor dem Tierversuch	Nach dem Tierversuch
Blutzucker	132	143
Cholesterin	162	154
Anorganischer Phosphor	4,83 P_2O_5	5,8 P_2O_5
Organischer Phosphor	15,03 P_2O_5	13,6 P_2O_5

Wir gaben durchschnittlich 1 mg Bellafolin subcutan und untersuchten das Blut $^1/_2$ Stunde später. Das Verhalten des Blutzuckers wies nur im Tierexperiment einen einheitlichen Anstieg auf, klinisch dagegen waren die Befunde recht different. Die Normalfälle zeigten eine geringe Schwankung nach unten. Beim Asthma fanden wir bei 3 Fällen durchweg einen beträchtlichen Anstieg, vis auf einen Fall, der eine Senkung von 99:50 zeigte. Auch beim Diabetes mellitus fanden wir einen Anstieg.

Es zeigt sich also, daß die mit den betreffenden Krankheitsbildern verbundenen Störungen des Stoffwechsels und des vegetativen Tonus eine verschiedene Resonanz für das Bellafolin abgeben, wie wir das später bei den Ionen noch besonders deutlich sehen werden. Die Phosphorfraktionen verhielten sich analog einer Sympathicusreizung. Der anorganische Phosphor stieg im Mittelwert von 4,8 auf 5,8 P_2O_5. Der organische Phosphor fiel von 15,3 auf 13,6. Daß stellt eine deutliche Umkehr im Vergleich zur Insulinwirkung auf die Phosphatide dar. Anders aber verhält sich der Cholesterinspiegel und der Ionenantagonismus. Der Cholesteringehalt sinkt in der Mehrzahl der Fälle von 162 auf 154. Auch hier wäre die Relation freies Cholesterin-Cholesterinester noch zu untersuchen. Die Adrenalinerregung an überlebenden Gefäßstreifen wird durch Atropin verhindert (*Hildebrandt*). Der blutdrucksteigernde Effekt des Adrenalins wird durch Atropin stark gehemmt, teilweise aufgehoben (*Schiff* und *Balint*). Die Kontraktion der Nierengefäße bei Adrenalin, die Ursache der Blutdrucksteigerung, wird schon durch kleine Atropingaben aufgehoben und die Adrenalinwirkung umgekehrt (*Backmann* und *Lundberg*). Diese Blutdruckwirkung scheint also in dem Absinken des Cholesterinspiegels begründet zu sein. Das Verhalten des Calciumspiegels ist nicht einheitlich. Während bei den Normalfällen die sympathische Wirkung in einem Anstieg zum Ausdruck kommt, ist in den Fällen mit gestörtem Stoffwechsel und gestörter Alkalireserve (Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, chronische Bronchitis) der vagotene Effekt in Form eines Calciumabfalls ersichtlich. Das Verhalten des Calciumspiegels läßt eine eindeutige Erklärung noch nicht zu. Immerhin kann man das Absinken des Cholesterinspiegels und das differente Verhalten des Calciums nach Atropin bei den verschiedenen Stoffwechseltypen als Zweiphasenwirkung (*H. Zondeck* und *Ucko*) deuten. Während bei den Normalfällen die erste Phase in Form eines sympathischen Reizes noch vorherrscht, sieht man bei gestörtem Stoffwechsel bereits

ihre Umkehr in der zweiten Phase. Entweder ist dieses frühe Auftrete durch die veränderte Stoffwechsellage und die damit verbunden physiko-chemische Änderung bedingt, oder die Auswirkung der erste Phase ist von vornherein nicht zur Geltung gekommen. *Das wär allerdings der Beweis in vivo, daß das Zweiphasengesetz nicht nur fü Hormone, sondern auch für vegetative Pharmaka gültig ist.*

Zusammenfassend können wir sagen, daß es uns gelungen ist, di amphotone Wirkung des Atropins (Bellafolins) durch die Untersuchun seiner Wirkung auf die Blutzusammensetzung nachzuweisen.

Literatur.

[1]) *Backmann* und *Lundberg*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 8 1922. — [2]) *Backmann* und *Lundberg*, Upsala lakme forennigs forhandl. **30**, 1—11 1924. — [3]) *v. Bezold*, Untersuchungen des physiologischen Laboratoriums Würz burg. Bd. 1. — [4]) *Daniélopulu*, Presse méd. **33**, 657—660. 1925. — [5]) *Daniélopulu* Arch. de coer. **18**, Nr. 11, S. 619—732. 1925. — [6]) *Dresel* und *Sternheimer*, Klin Wochenschr. **4**, 816—819. 1925. — [7]) *Hildebrandt*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharma kol. **86**, H. 3/4, S. 225—230. 1920. — [8]) *Loeb*, Biochem. Zeitschr. **33**, 489. 1911 S. 167, 1912. — [9]) *Schiff* und *Balint*, **94**, 3. Folge; **44**, H. 1, S. 1—9. 1924. — [10]) *Schmiedeberg*, Ber. d. Sächs. Ges. 1870. — [11]) *Thannhauser* und *Schaber*, Klin Wochenschr. **5**, Nr. 7, S. 252—253. — [12]) *Zondek* und *Ucko*, Klin. Wochenschr **4**, Nr. 6/7. 1925. — [13]) *Stoll, A.*, Schweiz. Apotheker-Zeit. 1924. — [14]) *Rothlin* Schweiz. med. Wochenschr. 1924. — [15]) *Löffler, W.*, Schweiz. med. Wochenschr 1924, Nr. 29.

(Aus der I. Medizinischen Klinik, Berlin. — Geh.-Rat Professor Dr. *W. His.*)

Die Wirkung des Cholins auf die Blutzusammensetzung.

6. Mitteilung.

Von

Max Jacobsohn und Fritz Rothschild.

(*Eingegangen am 25. November 1926.*)

Auch das Cholin ist gleich dem Adrenalin ein vom Körper gebildetes Hormon. Als Salz und vor allen Dingen als Base in komplexer Bindung als Lecithin kommt es in fast allen Organen des menschlichen Körpers vor (*Lohmann, Fürt, Schwarz, Schwarz* und *Lederer, Kinoshita* u. a.). Wegen dieser Verbreitung nahm man auch an, daß Cholin und Kalium einerseits, Calcium und Adrenalin andererseits die wesentlichsten Bestandteile zur Aufrechterhaltung des normalen vegetativen Tonus sind (*Daniélopulu*). Die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins läßt sich mit Cholin kompensieren (*Cavina*). Bei lange mit Adrenalin behandelten Tieren kann man die sonst auftretende Nekrose der Aorta durch gleichzeitige Cholininjektionen verhindern (*Mansfeld*). Am isolierten Froschherzen, an Kalt- und Warmblüterdärmen ist es unmöglich, nach Vorbehandlung mit Cholin eine Reizung der sympathischen Endapparate mit Adrenalin hervorzurufen (*Kolm* und *Pick*). Die sympathische Wirkung wird sogar in eine vagotone umgewandelt. Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von *Wertheimer* und *Paffrat*, die zeigten, daß Adrenalin in geeigneter Konzentration die Permeabilität des Cholins und seiner Gruppe steigert.

Wir gaben 10 ccm einer 6proz. Lösung von Cholin-Chlorid als intramasculäre Injektion und entnahmen das Blut etwa 30—40 Min. später. Subjektiv trat vorübergehend leichtes Wärme- und Schwindelgefühl auf. Zur klinischen Untersuchung nahmen wir hauptsächlich Fälle von Hypertonie. Wir untersuchten auch hier Blutzucker, das Cholesterin, den organischen und anorganischen Phosphor, Calcium und Kalium. Der Blutzucker zeigte eine leichte Senkung, im Mittel von 108 auf 100. In einzelnen Fällen kommt die Senkung aber noch deutlicher zum Ausdruck. Auch *Dresel* und *Zemin* fanden bei peroraler und subcutaner Darreichung von Cholin an Stoffwechselgesunden und Diabetikern eine Herabsetzung des Blutzuckers. Dieser Wirkungsmechanismus beweist, daß Cholin auch auf anderen Gebieten des Parasympathicus erregend

wirkt. Der Zuckerabfall ist nach *Dresel* bedingt durch parasympathischen Reiz, Mobilisation des Pankreassekrets, Glykogenaufbau und vermehrten Zuckerverbrauch in den Geweben. Dafür sprechen auch die Veränderungen des Phosphors. Wie beim Insulin sinkt der anorganische Phosphor stark (*Kurokava*). Bei den Normalfällen und den Tierversuchen steigt der organische Phosphor, während er bei den Hypertonikern sinkt. Schon bei unseren Insulinversuchen hatten wir die Vermutung ausgesprochen, daß der Diabetiker nicht über genügende Phosphormengen verfügt zur Bildung von Hexosephosphorsäure. Nach unseren Befunden scheint auch dies für die Hypertoniker der Fall zu sein, was durch einen Abfall des organischen Phorphors zum Ausdruck kommt. *Lavaczek* hat gefunden, daß nach Insulininjektionen ein Gegenstoß des Körpers in Form einer vermehrten Adrenalinausschüttung stattfindet. Dies hat dann eine Senkung der Hexosephosphorsäure zur Folge. Der Abfall des organischen Phosphors könnte also auch ein Zeichen eines frühen Beginns dieser zweiten Phase sein. Verursacht entweder durch die besonderen hormonalen Eigenschaften des Cholins (seinen leichten Zerfall), oder auch durch die besondere vegetative Stoffwechsellage des Hypertonikers. *Dresel* und *Sternheimer* haben in ihren Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide für die Reizung der vegetativen Nerven und Einwirkung der vegetativen Pharmaka gefunden, daß Cholesterinverminderung (was einer Verschiebung zugunsten des Lecithins gleichkommt) den vagischen Reiz verstärkt. Ebenso wirken Kalium und O-H-Ionen.

Die Blutdrucksenkung, die in unseren Versuchen mit einer Cholesterinverminderung einhergeht, ist eine Umkehrung des Cholesterinfütterungsversuchs mit dem gleichen Ergebnis.

Da nun die drei Hormone: Insulin und Cholin einerseits, Adrenalin andererseits, über den Leberstoffwechsel im Sinne einer Cholesterinverminderung bzw. einer Vermehrung wirken, neigen wir zu der Annahme, daß die Wirkungen der genannten Pharmaka auf den Blutdruck sekundär über die Leber und das Cholesterin stattfindet.

In unseren Versuchen kommt in den Veränderungen des Cholesterins der vagische Effekt klar zum Ausdruck, besonders wieder bei den Hypertonikern. Ein Anstieg erfolgt nur in einem Fall, der einen niedrigen Blutzucker hat.

Auch hier würde die Untersuchung der Relation freies Cholesterin-Cholesterinester einer Klärung bringen, zumal das Cholin an der isolierten Gallenblase starke Kontraktionen hervorruft und die Menge der Blasengalle am Fistelhund vermehrt (*Fukujiro*). In die Reihe dieser Antagonisten tritt auch noch das Atropin, das ebenfalls das Cholesterin vermindert. Es muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben, welche Rolle dem Atropin als Therapeutikum gegen Hypertonie zukommt.

Der Ionenantagonismus läßt bei der von uns untersuchten Zahl keine eindeutige Beeinflussung erkennen. *Die vagische Wirkung des Cholins kommt zum Ausdruck in einer Senkung des Blutzuckers, Abfall des anorganischen Phosphors, Anstieg des organischen Phosphors, Abfall des Cholesterins.*

Literatur.

[1]) *Cavina*, Arch. per le science med. **36**, 1—19. 1912. — [2]) *Daniélopulu*, Bull. méd. **37**, 997—980. 1923. — [3]) *Dresel* und *Sternheimer*, Klin. Wochenschr. **4**, 816—819. 1925. — [4]) *Dresel* und *Zemmin*, Biochem. Zeitschr. **139**, 463—469. 1923. — [5]) *Fukujiro*, Mitt. d. Univ. Kyushu, Fukuoka **10**, 61—115. 1925. — [6]) *Kinoshita*, Tohoku, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **32**, 607. 1910. — [7]) *Kolm* und *Pick*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 79—103. 1920. — [8]) *Kolm* und *Pick*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**, 108—117. 1921. — [9]) *Kurokawa*, Tohoku journ. 1924, Nr. 5. — [10]) *Lawaczek*, Klin. Wochenschr. **4**, 1858—1868. 1925. — [11]) *Lohmann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 215. 1907. — [12]) *Lohmann*, Zeitschr. f. Biol. **56**, 1. 1911. — [13]) *Mansfeld*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 1650. — [14]) *Schwarz* u. *Fürth*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **124**, 163. 1908. — [15]) *Schwarz u. Lederer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **124**, 353. 1908. — [16]) *Wertheimer* u. *Paffrath*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **107**, 254—268. 1925. — [17]) *Zondek* und *Ucko*, Klin. Wochenschr. **4**, 67. 1925. — [18]) *Jacobsohn, M.*, Inaug.-Diss. 1925 (Literatur!).

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin — Direktor: Prof. *R. Jaffé*, ehemals Geh. Rat Prof. *C. Benda*.)

Chronische diffuse interstitielle Nephritis.

Von

Dr. Karl Löwenthal, Oberarzt.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 21. Dezember 1926.)

Je genauer ein Teil der Pathologie in gemeinsamer Arbeit vom Kliniker und Pathologen durchforscht wird, desto klarer wird uns selbstverständlich das ganze Gebiet, desto mehr stellen sich aber auch anscheinend gesicherte Tatsachen als Irrtümer heraus. So ist es auch auf dem Gebiet der Nierenkrankheiten gegangen, und hier ist die *chronische interstitielle Nephritis*, die früher in den Lehrbüchern eine so beherrschende Stellung eingenommen hat, vollkommen verschwunden; wir wissen jetzt, daß ihre Rolle von der chronischen Glomerulonephritis und der Arteriosklerose der Nieren übernommen worden ist. Daß trotzdem eine echte chronische diffuse interstitielle Nephritis vorkommen kann, daß sie aber mit dem, was man früher darunter verstanden hat, gar nichts zu tun hat, soll durch die folgende Beobachtung gezeigt werden. Ich habe den betreffenden Fall bereits kurz in der nordostdeutschen Pathologentagung in Rostock im Juni 1924 demonstriert, doch da er auch nach den ausführlichen einschlägigen Darstellungen von *Fahr* und *Stoerk* im Handbuch der pathologischen Anatomie wirklich *einzigartig* dazustehen scheint, halte ich seine etwas genauere Mitteilung für wertvoll.

Krankengeschichte (Dr. *Sohrauer*)*):

Paul R., 43 Jahr, Beruf Friseur.

Vorgeschichte: Familienanamnese o. B., verheiratet, gesunde Kinder. Als Kind Lungenentzündung, später mehrmals Gonorrhöe. Alkohol- und Nikotingenuß mäßig. Dezember 1920 luetische Infektion. Februar 1921 kurze Quecksilberkur, August 1921 Salvarsankur. Seit Anfang September Schlaflosigkeit, Mattigkeit, Erbrechen, keine Schmerzen. 13. X. 1921 Aufnahme auf 2. innere Abteilung.

Befund: Sehr schlechter Ernährungszustand, Gewicht 42 kg, Haut blaß und trocken, am Hals und an den Ellenbogen leichte Drüsenschwellungen, am Nacken

---

*) Für die Überlassung der Krankengeschichte bin ich Herrn Geh. Rat Prof. *Zinn* sehr zu Dank verpflichtet.

inzelne Leukodermata. Gebiß hochgradig defekt. Herz: Grenzen regelrecht, rster Ton an der Spitze unrein, zweiter Aortenton akzentuiert, Puls regelmäßig, 75. ungen: o. B. Bauch: o. B. Reflexe: normal. An beiden Unterschenkeln Krampf-dern. Urin: kein Eiweiß, kein Zucker, kein Sediment. Blutdruck 105—65. Vassermann: —.

Verlauf: Fortgesetztes Erbrechen unabhängig von der Nahrungsaufnahme. lagenuntersuchung: Freie Salzsäure 0, Gesamtacidität 7, Milchsäure 0, Blut 0 urchleuchtung: Konturen normal, sehr stark beschleunigte Entleerung. Morgens ein Nüchternrest. Im Stuhl Blut negativ. 24. X. Wassermann ++. Ständige ewichtsabnahme, zunehmende Mattigkeit und Schwäche. Tägliches Erbrechen hne vorhergehende Übelkeit, völlig mühelos, reichlich Galle und Dünndarm-halt. 15. XI. Gewicht 39 kg. Harnmenge normal, normale Kochsalzausscheidung, eine Albuminurie, keine Ödeme. 16. XI. Blutbild: normale Erythrocytenzahl, erabgesetzter Färbeindex, Leukocytose (19 000), davon über 90% Polynucleäre. nst nichts Auffallendes. 19. XI. Erbrechen, Durchfälle. 20. XI. Gehäufte urchfälle. 21. XI. Zunehmende Schwäche, epileptiformer Anfall. Tod.

Sektion: am 23. XI. 1921, 35 Stunden nach dem Tode (Obduzent: *Löwen-al*).

Starke Anämie der Nieren und Verfettung (?) der Nierenrinde. Schwere Kach-xie, Atrophie und Anämie aller Organe. Ziemlich starkes Lungenödem und ge-nge Lungenhypostase. Mäßiger Hydrocephalus internus und externus. Ganz ringe verrucöse Endokarditis der Mitralklappen und einer Aortenklappe.

Alte Veränderungen: Geringe Atheromatose der Aorta und Coronararterien. ereinzelte strangförmige Verwachsungen beider Lungen. Kleine Pylorusnarbe. iffuse Kolloidstruma. Völlige Thymusatrophie. Reichlicher Lipoidgehalt der ebennieren mit normal entwickelter Marksubstanz.

Die übrigen Organe o. B.

Ich werde nur die Nieren etwas genauer beschreiben:

Die Nieren sind klein, die Kapsel leicht abziehbar, die Oberfläche ist ganz att, die Konsistenz des Organes derb, die Farbe der im Verhältnis zum Mark cht verschmälerten Rinde ist matt grauweiß, die Marksubstanz mehr grau-tlich.

Die *mikroskopischen Befunde* sind folgende:

Bei schwacher Vergrößerung bietet die Nierenrinde ein überraschendes Bild, hrend die Marksubstanz das gewohnte Aussehen zeigt. Vorherrschend sind hlreiche große, anscheinend unveränderte Glomeruli, die z. T. dicht zusammen-rückt erscheinen, während nur spärliche Tubuli deutlich zu erkennen sind. bei finden sich nahe der Oberfläche des Organs nur wenig Glomeruli, im übrigen heint das Parenchym durch ein mehr oder weniger lockeres, kernreiches Binde-webe ersetzt zu sein. Um die große Zahl der Glomeruli zu veranschaulichen, ne ein Vergleich mit den Nieren einiger anderer Fälle. Es finden sich im Ge-htsfeld (*Leitz* Okular 1, Objektiv 3, Schnittdicke 15—20 μ), durchschnittlich Glomeruli; dagegen sind die Vergleichszahlen folgende: 1. Status epilepticus, Jahre: 4,7; 2. Pneumonie, 51 Jahre: 4,6; 3. akute Leberatrophie, 45 Jahre: ; 4. akute Leberatrophie, 53 Jahre: 3,8; 5. Apoplexie bei Hypertonie mit mäßiger teriosklerose, 48 Jahre: 6,1. Bei starker Vergrößerung jedoch sieht man, daß Bau des Organs ein vollkommen anderer ist, als vorher angenommen wurde. Glomeruli sind allerdings in der Tat fast unbeschädigt, in mittlerem Maße t Blut gefüllt. die Kerne erhalten, der Kapselraum schmal, doch deutlich, Kapselepithel unverändert. Es finden sich nur sehr wenig hyalinisierte Glo-ruli ohne besondere Anordnung, immer scharf begrenzt, und ohne daß Über-ge von den normalen zu diesen vernarbten zu finden wären. Die Zahl der

hyalinisierten Glomeruli, berechnet auf die Gesamtzahl derselben, beträgt etw 6%, bei den vorher erwähnten Vergleichsfällen dagegen bei 1.: 0, bei 2.: 3, be 3.: 3, bei 4.: 3, bei 5.: 37%. Der Leukocytengehalt der normalen Glomeruli be trägt, beurteilt an dem Ausfall der Oxydasereaktion, zwischen 3 und 38, durch schnittlich 21, liegt also innerhalb der normalen Grenzen; es fehlt jede Anhäufun von Leukocyten im periglomerulären Lymphraum. Die reichliche Zwischen substanz läßt nun bei genauer Betrachtung erkennen, daß die Kanälchen durchau nicht zugrunde gegangen sind. Sie sind nur in der größten Mehrzahl vollkomme

Abb. 1. Niere. Orcein, Sudan, Hämatoxylin. Leitz Ok. 1, Obj. 3.

komprimiert, ihr Lumen kaum erkennbar, dabei das Epithel mit allen Kern gut erhalten und frei von jeder Fetteinlagerung. Zwischen ihnen liegt hier e Bindegewebe, das aus feinen Fasern, die sich nach van Gieson ausgesproch rot färben, besteht und benachbarte Tubuli durch etwa je 2—3 Lagen von Spind kernen voneinander trennt. Vielfach liegen auch zwischen diesen Spindelzell einzelne oder etwas reichlichere Rundzellen von Lymphocytencharakter, ab keine Plasmazellen, auch keine Leukocyten. Ein viel geringerer Teil der gewunden Kanälchen zeigt dagegen eine deutliche, aber nicht etwa kompensatorisch erweiter Lichtung; auch hier ist das Epithel mit seinen Kernen unverändert, frei von Ei lagerungen; dabei liegen im Lumen manchmal mit Hämatoxylin und mit Sud ganz schwach färbbare Massen. Auch in diesen Gebieten ist das Bindegewebe, we

ıuch nicht so hochgradig wie in den vorher beschriebenen vermehrt; es finden sich lurchweg deutliche Fasern und immer etwa eine Reihe von Spindelzellen zwischen len Kanälchenwandungen. Es läßt sich nicht entscheiden, welchen Abschnitten lie stärker, welchen die weniger komprimierten Kanälchen oder ob sie über- ıaupt bestimmten Abschnitten entsprechen; es sieht aber so aus, als ob die mit leutlichem Lumen immer etwas entfernter von den Glomerulis lägen. Das Fehlen eder stärkeren Erweiterung von Kanälchen spricht auch unbedingt dafür, daß ıur eine gewisse Kompression von Kanälchen, aber keine Vernichtung statt- ;efunden hat. Das Zwischengewebe zeichnet sich ferner noch durch herdförmige lichte Ansammlungen von Lymphocyten aus. Diese Rundzellenhaufen sind manch- nal erheblich kleiner als ein Glomerulus, manchmal jedoch auch größer, aller- lings nicht erheblich als ein solcher; andere von ihnen haben wiederum mehr ängliche Form und ziehen dann ungefähr in der Richtung von der Marksubstanz ıach der Oberfläche hin. Sowohl die rundlichen wie die länglichen Lymphocyten- ıaufen, besonders die etwas größeren unter ihnen, liegen durchweg in unmittel- ɪarer Nachbarschaft einer Arterie, aber immer nur auf einer Seite. In ihnen .egt überall ein meist schmales und schlitzförmiges, manchmal aber auch noch twas mehr klaffendes Lumen, das von einem gut erhaltenen Endothel ausgekleidet ·ird. Überall reichen die Rundzellen bis unmittelbar unter das Endothel, doch ·ird dasselbe niemals durchbrochen. Die Elasticafärbung zeigt, daß diese Herde on feinen unregelmäßigen und wie aufgesplittert erscheinenden elastischen 'asern durchzogen werden. Danach ist also kein Zweifel, daß es sich bei diesen nfiltraten durchweg um phlebitische Prozesse handelt. Die Arterien dagegen .nd wenig verändert; an den Arteriolen fehlt jede Ätheromatose oder sonstige ıtimaverdickung, an den etwas größeren bis mittleren findet sich in der leicht erdickten Intima eine geringe Vermehrung der elastischen Membranen bis zu :wa 2—3 oder höchstens 5—6. Bakterien, auch Tuberkelbacillen sind im Schnitt .icht nachzuweisen; ebensowenig lassen sich Spirochäten auffinden.

Es wurde weiter mikroskopisch untersucht: Leber, Milz, Pankreas, Neben- iere, Hoden, Schilddrüse, Hypophyse, Zirbeldrüse, Rückenmark, rechter Ven- ·ikel, linker Ventrikel. Es fanden sich als Zeichen einer Allgemeinschädigung ausge- ɔrochene braune Atrophie des Herzens, in den Hoden unvollkommene Spermato- ɜnese mit Auftreten einer feinen hyalinen Schicht zwischen Epithel und Grund- ıembran, sowie eine geringe herdförmige Zwischenzellenvermehrung mit ziemlich ·ichlichem Fettgehalt. In den Nebennieren ein reichlicher und annähernd gleich- ıäßiger Lipoidgehalt, was gegen eine akute oder chronische Infektion oder In- ɔxikation im gewöhnlichen Sinne spräche. Sonst keine irgendwie bemerkens- erten Veränderungen.

Nach dem eben geschilderten *anatomischen Bilde* erscheint es ge- ·chtfertigt, den Prozeß als eine *chronische diffuse rein interstitielle 'ephritis* zu bezeichnen. Das Fehlen aller glomerulitischer sowohl ɩuter wie chronischer Veränderungen, das Fehlen jedes sogenannten ɜphrotischen Einschlages, das Fehlen jeder Arteriosklerose läßt eine ıdere Auffassung der Pathogenese eigentlich kaum zu. Die spär- ɔhen Glomerulusnarben, die wohl nicht häufiger sind als in andern ieren von Patienten gleichen Alters — dabei ist das oben hervor- ɜhobene Zusammenrücken der Glomeruli und ihre daher erheblich ɜrmehrte Zahl in einem Gesichtsfeld zu berücksichtigen — geben keine eranlassung, an primäre Glomerulusschädigungen zu denken.

Genau so wenig paßt der *klinische Krankheitsverlauf* irgendwi zu der Annahme einer der bekannten diffusen hämatogenen Nieren erkrankungen. Es fehlt Vermehrung oder Verminderung der Harn menge, Ausscheidung von Eiweiß, Zylindern, roten und weißen Blut körperchen, es fehlt Blutdrucksteigerung und Herzhyperthrophie ebenso Ödeme und seröse Ergüsse der Körperhöhlen. Daher wäre e gezwungen, das eine Hauptsymptom, das Erbrechen, etwa als ei urämisches zu deuten. Es bleibt also ein eigenartiger klinischer Sym ptomenkomplex: fortschreitende, bis zu äußerster Kachexie führend Abmagerung und fortgesetztes Erbrechen, von dem es höchst fraglic ist, ob es etwa als gastrogen gedeutet werden kann, wobei allerding die Unterlassung der mikroskopischen Untersuchung des Magens seh bedauerlich ist. Diesem merkwürdigen Krankheitsverlauf entsprich ein ebenso merkwürdiges anatomisches Bild, das ausschließlich in de Nieren pathologische Prozesse zeigt. Diese spielen sich nur im Inter stitium mit besonderer Beteiligung der Venen ab und lassen das eigent liche Parenchym gänzlich oder wenigstens weitgehend unbeteilig Damit ist die überraschende Tatsache festgestellt, daß *eigenartig schwerste Nierenveränderungen ein Krankheitsbild hervorrufen, das i keiner Weise auf die Niere als schuldiges Organ hindeutet.*

Die *Ätiologie* der Erkrankung kann ohne Bedenken wohl nur ver mutet werden. Das Fehlen jedes anderen Faktors außer der nicht gan ein Jahr vor dem Tode eingetretenen *luetischen Infektion* weist scho deutlich auf diese letztere hin. Dazu kommt dann noch die ungenügend spezifische Behandlung. Der Krankheitsverlauf allerdings ist ein gan ungewöhnlicher, aber schließlich wissen wir ja bisher von der Klini der Nierensyphilis herzlich wenig. Die histologische Untersuchun deckt dabei eine rein interstitielle Entzündung auf, wie wir sie vo andern syphilitischen Prozessen, allerdings kaum von Erwachsene und kaum so bald nach der Infektion kennen. Die starke Beteiligun der Venen spricht ebenfalls in gewisser Weise für eine luetische E krankung; wir sehen eine solche ja am deutlichsten bei der häufigste Form der visceralen Lues, der Mesaortitis, an den venösen Vasa vas rum. Allerdings muß einschränkend hinzugefügt werden, daß solch Infiltrate in der Venenwand und in ihrer Umgebung auch sonst manc mal bei chronischen Nierenleiden wahrscheinlich nicht luetischen U sprungs gefunden werden. Ich habe auf die soeben besprochene Punkte, besonders auf die Beteiligung der Venen, bereits in meine oben erwähnten Vortrage hingewiesen und die entsprechenden Bild demonstriert. Der einwandfreie Beweis durch das Auffinden v Spirochäten ist jedoch nicht geglückt.

Andere in der Literatur niedergelegte Beobachtungen, die sic mit meinem Fall vergleichen ließen, sind kaum zu finden. Die vi

Fälle, die *Stoeckenius* veröffentlicht hat, betreffen allerdings auch relativ frühe Stadien der Syphilis, zeigen auch vorwiegend interstitiellen Charakter und stellenweises Übergreifen auf die Venenwände; sie sind jedoch klinisch und anatomisch im ganzen erheblich anders geartet. Es ist auch dabei die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß manche der Nierenveränderungen, die er als spezifisch syphilitisch anspricht, vielleicht mehr akut entzündliche, toxische Prozesse sind und mit der Salvarsandermatitis, an welcher die von ihm sezierten Patienten gestorben sind, gleich zu setzen wären. Auch über diesen Punkt sind ja unsere Kenntnisse bisher nicht allzu groß. Soeben hat nun *Wohlwill* zwei Beobachtungen mitgeteilt, die manche mit der von mir beschriebenen gleichartige Züge tragen. Auch bei ihm ist der vorwiegend interstitielle Charakter des Prozesses sowie die starke Mitbeteiligung der Venen deutlich. Trotzdem bestehen eine ganze Anzahl wichtiger Unterschiede im Krankheitsverlauf und in der Histologie gegenüber dem von mir untersuchten Fall; ich will aber hier nicht weiter darauf eingehen, da die ausführliche Veröffentlichung von *Wohlwill* noch aussteht.

Zusammenfassung. Bei einem Mann in mittleren Jahren entwickelt sich einige Monate nach einer ungenügend behandelten luetischen Infektion eine Erkrankung, die in etwa 3 Monaten zum Tode führt. Ihre Hauptsymptome sind gehäuftes Erbrechen und zur völligen Kachexie führende Abmagerung. Als einzige anatomische Veränderung wird eine rein interstitielle diffuse Nephritis mit besonderer Beteiligung der Venen und ohne nennenswerte Schädigung des eigentlichen Organparenchyms gefunden. Diese Beobachtung ist bisher anscheinend einzigartig.

Literatur.

Fahr, Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. In Lubarsch-Henke: Handbuch **6**, 1. 1925. — *Stoerk*, Spezifische Infektionen. In Lubarsch-Henke: Handbuch **6**, 1. 1925. — *Stoeckenius*, Beobachtungen an Todesfällen bei frischer Syphilis. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**. 1921. — *Wohlwill*, Über syphilitische Erkrankungen der Niere. Zentralbl. f. inn. Med. 1926, Nr. 45.

(Aus der Inn. Abt. des Königin Elisabeth-Hospitals Berlin-Oberschönweide. — Dirigierender Arzt: Dr. *Walter Wolff*.)

Klinischer Beitrag zur Pathogenese von Erkrankungen der Gallen- und Harnwege.

Von
Dr. Walter Brednow.

(Eingegangen am 21. Dezember 1926.)

Es läßt sich nicht in Abrede stellen, daß Erkrankungen der Gallen- und Harnwege relativ häufig kombiniert auftreten, sei es, daß, wie es meist der Fall ist, an eine bestehende Gallenblasenerkrankung sich eine Cystopyelitis anschließt, sei es, daß diese den Ausgangspunkt bildet. Eingehendes Interesse hat diese klinische Tatsache in der Literatur unseres Wissens bisher kaum gefunden, offenbar, weil man stets an ein zufälliges Zusammentreffen beider Erkrankungen gedacht hat. Die relative Häufigkeit dieser Tatsache aber, und die Art der Entwicklung der jeweils folgenden Erkrankung lassen doch sehr an die Möglichkeit einer für beide gemeinsamen Ursache denken.

Während meiner Tätigkeit auf der Inneren Abteilung des Augusta-Hospitals (Prof. *Schlayer*) hatte ich Gelegenheit, diese Kombination, auf die Herr Prof. *Schlayer* oft aufmerksam gemacht hat, wiederholt zu beobachten. Ein Teil der hier mitgeteilten Fälle stammt aus dem Augusta-Hospital und ist von Herrn Prof. *Schlayer* liebenswürdigerweise für die Veröffentlichung zur Verfügung gestellt worden. Die übrigen Fälle gründen sich auf Beobachtungen im Königin Elisabeth-Hospital (Berlin-Oberschönweide).

Ehe zu theoretischen Überlegungen geschritten wird, sollen die Krankheitsberichte mitgeteilt werden, die sämtlich von Frauen stammen.

Fall 1. J. B. 34 Jahre.

Anamnese: 1924 anfallsweise auftretende Schmerzen im Oberbauch, zum Rücken ausstrahlend, besonders leicht hervorzurufen durch eine reichliche Mahlzeit, selten auch nachts eintretend. Die Schmerzen beginnen unter dem r. Rippenbogen, strahlen zur r. Schulter und in den Rücken aus, halten $^1/_2$—1 Stunde an. Manchmal Erbrechen im Anfall. In den letzten Wochen häufen sich die Anfälle, treten fast alle 3—4 Tage auf, sind heftiger als früher. Verstopfung.

Seit kurzer Zeit Pollakisurie, auch nachts, dabei selten unbedeutendes Brennen in der Harnröhre beim Urinieren.

Menses immer regelmäßig, ohne Besonderheiten. Patientin hat beobachtet, daß in den Tagen vor Einsetzen der Periode besonders gern Anfälle der oben geschilderten Art auftreten.

Befund: Blasse asthenische Frau von basedowoidem Typ in mäßigem Ernährungszustande.

Herz und Lungen o. B.

Leib weich, überall leicht eindrückbar. Bei nächtlichen Schmerzen unter dem r. Rippenbogen palpatorisch eine mäßige Druckempfindlichkeit in der Gegend der Gallenblase, und zwar hier genau lokalisiert. Die Gallenblase selbst ist nicht fühlbar. Die Leber ist eben palpabel.

Bilirubingehalt im Blut leicht erhöht. Im Stuhl vorübergehend Fehlen von Bilirubin, im Urin Urobilin und Urobilinogen +. Negativer Befund des Urinsediments. *Bact.* coli +. Alb. neg.

Keine absolute oder relative Leukocytose im Blut, beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit von 50 Min.

Die Duodenalsondierung ergab reichlich klare Galle, in der *Bact. Proteus* nachgewiesen wurde.

Die radiologische Untersuchung ergab am Magen selbst keinerlei Veränderungen außer einer leichten Fixation am Pylorus. Am Bulbus duod. fiel bei der Füllung eine Zweiteilung des Breischattens auf mit horizontaler Begrenzung der oberen Linie (Adhäsionswirkung). Die Verschieblichkeit ist am Bulbus deutlich behindert. Im ganzen Verlauf stark spastisches Kolon, grobspastisch im Ascendensteil, maximal spastisch im Transversum und Descendens.

Diagnose: Cholecystitis (+ Cholelith.) + Coliurie.

Fall 2. M. R. 34 Jahre.

Anamnese: Dezember 1923 erkrankt mit Schmerzen in der lk. Lendengegend, später zum lk. Oberbauch ausstrahlend. Die Schmerzen traten meist im Anschluß an eine größere Mahlzeit auf. Viel saures Aufstoßen, Sodbrennen, gelegentlich Erbrechen. Zeitweise war Patientin ganz beschwerdefrei, dann erneutes Einsetzen der Beschwerden. Sie mied Fette und grobe Gemüse, da diese Schmerzen auszulösen schienen. Häufig Gefühl von Völle und Aufgetriebenheit des Leibes. Obstipation. Nie Ikterus.

Menses immer regelmäßig, ohne Beschwerden.

Befund: kräftig gebaute, untersetzte Patientin in gutem Kräftezustand, etwas fettleibig. Keine subikter. Färbung der Haut oder Skleren.

Herz und Lunge o. B.

Leib weich. Die Leber überragt um $^1/_2$—1 Querfingerbreite den r. Rippenbogen, ist an ihrem Rande wenig empfindlich, dagegen ist die Gallenblasengegend ganz ausgesprochen druckempfindlich, die Gallenblase selbst aber nicht palpabel.

Die Duodenalsondierung ergab reichlich bernsteingelbe, klare Galle in der bakteriologisch keine Keime nachweisbar waren.

Im Urin: Alb in Spuren, im Sediment massenhaft Leukocyten, Platten und geschwänzte Epithelien. Bakteriologisch waren *keine* Keime nachweisbar.

Temperatur leicht erhöht, abends 37,8 bei rectaler Messung.

Keine absolute oder relative Leukocytose. Senkungsgeschwindigkeit normal.

Radiologisch zeigte sich am Magen selbst nichts besonderes außer einer leichten Fixation am Pylorus. Ein ventrikulärer Druckpunkt bestand nicht, dagegen war immer ganz circumscript die Gegend der Gallenblase empfindlich.

Verlauf: Trotz diätetischer und medikamentöser Behandlung blieben in den ersten 2 Wochen die Beschwerden ziemlich unverändert, es bestand Übelkeit, ein Gefühl von Unbehagen und Auftreibung im Oberbauch. Der Gallenblasendruckpunkt bestand gleichfalls zunächst fort, manchmal hatte man den Ein-

druck, die Kuppe der empfindlichen Gallenblase durch die fettreichen Bauchdecken zu fühlen. Wiederholt traten prämenstruell und in den ersten Tagen der Menses deutliche Exacerbationen auf. Die Harnwege betreffende Klagen bestanden nicht.

Einige Wochen später plötzlicher Temperaturanstieg bis 39° zu der Zeit als regelrechterweise die Periode hätte einsetzen müssen. Patientin klagte dabei über Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Schluckbeschwerden leichtesten Grades. Beide Tonsillen und vordere Gaumenbögen waren leicht gerötet, aber völlig frei von Belägen. Pulmonal war kein Befund zu erheben. Nach einigen Tagen sank die Temperatur völlig zur Norm und hielt sich 2 Tage zwischen 37° und 37,5° rectal. Am folgenden Tage wieder plötzlicher Temperaturanstieg auf 39° mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Rückenschmerzen ganz besonders in der Lendengegend, so daß nunmehr bei völlig negativem Befund an den Tonsillen der Verdacht einer pyelitischen Attacke auftrat. Im Urinsediment fanden sich nur einige Leukocyten, Platten- und geschwänzte Epithelien. Am Tage nach diesem Temperaturanstieg wieder normale Temperatur, ebenso an den folgenden Tagen. Die bakteriologische Urinuntersuchung am Tage nach der Fieberattacke ergab *Bact. coli* +. Dabei waren nennenswerte Beschwerden von seiten der Harnwege nicht vorhanden, auch die cholecystitischen Erscheinungen hatten keine Exacerbation erfahren. Im ganzen 8 Tage nach Auftreten des ersten Fieberanstiegs begann die Menstruation, die normal verlief. Die cholecystitischen Erscheinungen klangen im weiteren Verlauf ab, im Urin waren bei wiederholten bakteriologischen Untersuchungen keine Coli mehr nachweisbar.

Diagnose: Cholecystitis + intermitt. Coliurie.

Fall 3. E. L. 41 Jahre.

Anamnese: 1905 Beginn der Erkrankung mit Übelkeit, die unabhängig von den Mahlzeiten auftrat, mit Unbehagen in der Oberbauchgegend, ohne Aufstoßen, Erbrechen und eigentliche Schmerzen. Der Appetit war schlecht, der Stuhl in Ordnung. Diese Erscheinungen schwanden vorübergehend, waren zur Zeit der Menses oder vorher gewöhnlich stärker, bestanden aber regelmäßig und intensiver während der folgenden Schwangerschaften und gingen auch nach den Entbindungen nie endgültig zurück. Letzter Partus 1914, aber auch diesmal schwanden die Erscheinungen nicht völlig, sondern wurden in den folgenden Jahren eher heftiger. Es erfolgte häufig 3—4 Stunden nach größeren Mahlzeiten Erbrechen. 1918 im Anschluß an eine Grippe nach vorübergehender Besserung wieder Zunahme der Beschwerden: krampfartige Schmerzen im Oberbauch, besonders recht von der Mittellinie gleich nach der Mahlzeit und häufiges Aufstoßen. Während der Attacken oft in die r. Schulter und in den Rücken ausstrahlende Schmerzen. Nie Ikterus. In dem letzten Jahre heftigere und häufigere Anfälle der geschilderten Art. 1907 Oophoritis, die gleichfalls oft rezidivierte, so daß im Mai 1924 eine Röntgenbestrahlung vorgenommen wurde; seitdem Menopause.

Befund: kräftig gebaute, in ihrem Ernährungszustande stark reduziert Frau von neuropathischem Wesen. Keine Spur von subikterischer Färbung de Haut oder Skleren.

Herz und Lungen o. B. — —

Leib weich, eindrückbar. Die Leber überragt um Querfingerbreite de r. Rippenbogen, steht in Kantenstellung. Am äußeren Rande des Ansatzes de r. M. rectus besteht nahe dem Rippenbogen eine genaue umschriebene Druckempfindlichkeit. Die Gallenblase selbst ist nicht sicher zu tasten.

Das Colon asc. ist als stark tonisierter, empfindlicher Strang zu tasten, i an der r. Beckenschaufel adhärent.

Keine absolute oder relative Leukocytose. Keine beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten.

Urin frei von Gallenfarbstoffen. Alb. Spur. Im Sediment nur einzelne Leukocyten und Plattenepithelien.

Temperatur rectal abends nicht über 37,5°.

Die radiologische Untersuchung zeigte einen besonders im Antrumteil stark tonisierten, hypermotilen Magen mit unbehinderter Austreibung. Der Bulbus duodeni ist hochgezogen, etwas adhärent, entleert sich gut. Magen und Duodenum nach 3 Stunden leer. Doppelflintenverlauf des Colon ascendens und Anfangsteils des nach unten geschlagenen Transversum (Adhäsion). Schlechte Verschieblichkeit dieser Partie. Starke Spasmen im Colon descendens.

Verlauf: In den ersten Tagen bestanden nur die schon lange geklagten Beschwerden wie Übelkeit, Unbehagen und ständige Druckempfindlichkeit der Gallenblasengegend.

Weiterhin aber fanden sich ausgesprochene Druckpunkte im Rücken besonders neben der Wirbelsäule unterhalb der 12. Rippe, und eine Empfindlichkeit im Ureterverlauf beiderseits. Miktionsbeschwerden fehlten bis auf einen ziemlich seltenen und unbedeutenden Urindrang, sowie Brennen in der Urethra beim Urinieren.

Die daraufhin vorgenommene bakteriologische Untersuchung des Urins ergab *Bact. coli* +.

Gynäkologische Untersuchung: Kleiner, anteflektierter Uterus, gut beweglich, Adnexe zu tasten, ohne Veränderungen. Das r. Ligamentum latum ist schmerzhaft, verkürzt, das l. weniger. Douglas ohne Veränderungen.

Diagnose: Cholecystitis chron. + Coliurie. (R. Parametritis chron.)

Fall 4. M. B. 36 Jahre.

Anamnese: 1910 Abort im 2. Monat. Im Anschluß daran Auftreten eines Druckgefühles im Oberbauch, meist kurz nach dem Essen, Völlegefühl, saures Aufstoßen, Übelkeit, Brechreiz, Appetitlosigkeit und Verstopfung. In den folgenden Jahren nach vorübergehender Besserung von wenigen Wochen immer wieder Rezidive mit Erscheinungen der angegebenen Art. Seit 2 Jahren bestehen regelrechte Schmerzen, die unterhalb des r. Rippenbogens beginnen und nach unten wie nach dem Rücken ausstrahlen. Obstipation. Nie Ikterus. Menses immer regelmäßig.

Befund: kräftig gebaute Frau in mittlerem Ernährungszustand. Keine subikterische Färbung der Haut oder Scleren.

Herz und Lungen o. B.

Leib weich, ziemlich fettreiche Bauchdecken. Die Leber überragt um Querfingerbreite den r. Rippenbogen. Die Gallenblasengegend ist ausgesprochen druckempfindlich, selbst aber nicht zu fühlen. Colon ascendens als stark kontrahierter, empfindlicher, an der Beckenschaufel adhärenter Strang fühlbar.

Die Temperatur ist normal. Keine absolute oder relative Leukocytose.

Die radiologische Untersuchung ergab einen etwas nach rechts verzogenen, am Pylorus leicht fixierten Magen, der im übrigen bezüglich der Motorik oder seiner Konturen nichts Auffallendes bot. Am Bulbus duodeni leichte Verziehung bei ausgesprochen extraventrikulärer Druckempfindlichkeit der Gallenblasengegend (Adhäsionswirkung). Am Colon ascendens fiel eine erhebliche Fixation und Doppelflintenbildung auf, bei erheblicher Empfindlichkeit dieser Gegend.

Die Duodenalsondierung ergab reichlich bernsteingelbe, klare Galle, der Gallenblasenreflex war nicht auslösbar. Im Sediment der Galle fanden sich keine pathologischen Elemente, dagegen wurde bakteriologisch *Bact. coli* nachgewiesen.

Gynäkologisch fand sich eine Retroversio und starke Dextroversio uteri. Eine Aufrichtung des Uterus ohne Narkose war nicht möglich. Die r. Adnexe

waren wegen der starken Verlagerung des Uterus nach rechts nicht fühlbar (alte rechtsseitige Adnexitis). Obgleich eigentliche Beschwerden beim Urinieren nicht bestanden und nur gelegentlich vor Eintreten der Menses leichtes Brennen in der Urethra beim Urinlassen angegeben wurde, ergab bei sonst negativem Sedimentbefund die bakteriologische Untersuchung mehrfach *Bact. coli* +.

Verlauf: Unter entsprechender cholecystitischer Diät und medikamentöser Therapie gingen die Beschwerden in 14 Tagen wesentlich zurück. Einige Tage vor den Menses und in den ersten 2 Tagen bestand deutlich eine stärkere Empfindlichkeit der Gallenblasengegend und Neigung zu subfebrilen Temperaturen. Von seiten der Harnwege traten in dieser Zeit keine stärkeren Erscheinungen auf.

Diagnose: Cholecystitis +Coliurie. (Alte r. Adnexitis.)

Fall 5. M. Z. 27 Jahre.

Anamnese: 1919 Erscheinungen von Pelveoperitonitis, die konservativ behandelt wurde und langsam zurückging.

1920 $^1/_2$ Stunde nach der Mahlzeit auftretende Schmerzen im Oberbauch, 1—2 Stunden anhaltend, stärker unter dem r. Rippenbogen, Appetitlosigkeit, gelegentlich Erbrechen, Gewichtsabnahme.

1924 leichter Lungenspitzenkatarrh.

Ende dieses Jahres und Anfang des folgenden heftigere Beschwerden von seiten des Magen-Darmkanals, Brechneigung, Schmerzen unter dem r. Rippenbogen und in der Mittellinie. Starker Widerwille gegen Fette. Viel Kopfschmerzen, mit denen Patientin oft schon morgens erwacht. Menses seit der Unterleibserkrankung 6—10 Tage anhaltend, unregelmäßig, dabei Schmerzen im ganzen Leib vor Eintreten der Periode und in den ersten Tagen.

Befund: Asthenische Patientin von leidlich frischem Aussehen, in mäßigem Ernährungszustande.

Herz o. B. Über beiden Oberlappen abgeheilte Prozesse.

Der Leib ist weich, die Leber überragt eben den r. Rippenbogen.

Die Temperatur ist bei bevorstehenden Menses leicht subfebril, um 37,7° abends.

Die radiologische Untersuchung ergab nichts Besonderes außer einer Hochziehung des Bulbus duodeni mit Neigung zu Spasmen im absteigenden Schenkel des Duodenums. Stark kontrahiertes, in der l. Hälfte des Transversum und im Descendens stark spastisches, aber überall frei verschiebliches Kolon.

Die Duodenalsondierung ergab reichlich hellgelbe, klare Galle, in der bakteriologisch keine Keime nachweisbar waren.

Gynäkologisch fanden sich rechts neben dem Uterus sowohl im Parametrium wie intraperitoneal druckempfindliche Stränge, offenbar Residuen einer rechtsseitigen Adnexitis.

Urin frei von Alb., normales Harnsediment. *Bact. coli* +.

Verlauf: Nach Angabe der Patientin bestehen gerade seit kurzer Zeit nur minimale Beschwerden, die auch schon in den ersten Tagen der Behandlung völlig schwanden. Die Menses hielten 8 Tage an, waren aber nicht mit erheblichen Beschwerden verbunden. Irgendwelche Klagen von seiten der Harnwege bestanden nicht.

Diagnose: Cholecystitis + Coliurie. (Alte r. Adnexitis und Parametritis.)

Fall 6. F. B. 41 Jahre.

Anamnese: Im 16. Lebensjahr Auftreten der Menses, die im allgemeinen regelmäßig und ohne stärkere Beschwerden abliefen, gelegentlich aber doch krampfartige Schmerzen im Oberbauch mit sich brachten, nach dem Rücken ausstrahlend; bei Wärme gingen diese Beschwerden dann meist ziemlich bald zurück. Menses auch jetzt noch regelmäßig.

1922 heftige Magenbeschwerden, Schmerzen vor und nach der Mahlzeit, Wundgefühl in der Magengegend, Druckgefühl rechts von der Mittellinie im Oberbauch, Appetitlosigkeit, Brechreiz. Auch in den folgenden Jahren immer nur vorübergehende Besserung, im letzten Jahr zunehmende Schmerzen und Obstipation. Nie Ikterus.

Befund: Zart gebaute, asthenische, überaus vasolabile Frau. Keine subikterische Färbung der Haut oder Skleren.

Herz und Lungen o. B.

Leber nicht vergrößert, der Rand ist unterhalb des r. Rippenbogens eben abzutasten, in der Gallenblasengegend besonders empfindlich.

Die Temperatur ist in den ersten Tagen des Aufenthaltes (prämenstruell) etwas erhöht, 37,7 rectal.

Radiologisch kein Befund am Magen selbst, rein extraventrikuläre Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend. Maximale Spasmen im ganzen Kolon.

Duodenalsondierung ergab reichlich klare, gelbe Galle. Der Blasenreflex war nicht auslösbar. Kulturell wurde in der Galle *Bact. coli* nachgewiesen.

Irgendwelche Miktionsbeschwerden bestanden nicht. Bei negativem Urinsedimentbefund fanden sich *Bact. coli.*

Diagnose: Cholecystitis + Coliurie.

Fall 7. A. E. 44 Jahre.

Anamnese: Seit 2 Jahren in ärztlicher Behandlung wegen spastischer Parese des l. Beines (unklarer Ätiologie). Im letzten Halbjahr des öfteren Drängen in der Blase, heftiges Brennen beim Urinieren, Neigung zu Pollakisurie, wechselnde, z. T. recht heftige Schmerzen in der Lendengegend, nach beiden Unterbauchseiten ausstrahlend. Viel Kopfschmerzen, mit denen Patientin oft schon erwacht. Prämenstruell ist das Allgemeinbefinden immer stark beeinflußt, sehr depressive Affektlage. Ferner bestehen regelmäßig zu derselben Zeit viel heftigere Beschwerden von seiten der Harnwege. Seit 3 Monaten zunehmende Übelkeit, sowohl morgens nüchtern als auch schon nach kleinen Mahlzeiten, Völlegefühl im Oberbauch und sehr wechselnde Schmerzempfindungen unter dem r. Rippenbogen nahe der Mittellinie. Nie anfallsweise auftretende Schmerzen. Nie Ikterus. Starke Obstipation.

Menses im letzten Halbjahr unregelmäßig, immer mit den geschilderten Allgemeinbeschwerden und den stärkeren lokalen Erscheinungen verbunden.

Befund: Untersetzte, sehr vasolabile, etwas fettleibige Frau.

Herz und Lungen o. B.

Leib weich. Die Leber überragt um $1^1/_2$ Querfingerbreite den r. Rippenbogen. Die Kuppe der Gallenblase ist eben undeutlich fühlbar, überaus empfindlich. Das Kolon ist im ganzen Verlauf als dicker, stark tonisierter, empfindlicher Strang fühlbar.

Im Ureterverlauf beiderseits und hinten unterhalb der 12. Rippe nahe der Wirbelsäule besonders ausgesprochene Druckempfindlichkeit. Die Duodenalsondierung ergab klare Galle, die bakteriologisch steril blieb. Keine pathologischen Zellelemente.

Radiologisch fand sich ein hyperperistaltischer, nach rechts verzogener und am Pylorus leicht fixierter Magen von Stierhornform mit starker extraventrikulärer Druckempfindlichkeit und geringerer am Pylorus.

Im Urin fanden sich mehrere Leukocyten, vereinzelte Erythrocyten. Kulturell *Bact. coli* +.

Gynäkologisch: Retraversio uteri mit Anteflexio. Leichte Druckempfindlichkeit der Douglasschen Falten. Mäßige Parametritis post. chron. Adnexverwachsungen.

Diagnose: Coliinfektion der Harnwege (Cystopyelitis) + Cholecystitis.

Fall 8. E. B. 29 Jahre.

Anamnese: Ende Januar 1925 traten Schmerzen und Brennen beim Urinieren auf, häufiger Harndrang und Pollakisurie. Einige Tage später bei sonst unveränderten Beschwerden Fieber mit Schüttelfrost und Erbrechen. Die Schmerzen begannen meist in der Lendengegend und srahlten im Verlauf der Ureteren in der Richtung auf die Blase aus. Vorübergehende Besserung. In den letzten Tagen haben die Beschwerden etwas nachgelassen, immer aber bestehen Kopfschmerzen, mit denen Patientin meist schon morgens erwacht, und Übelkeitsgefühl.

Menses immer regelmäßig, ohne erhebliche Beschwerden, das letzte Mal vor 5 Wochen. Die Erkrankung begann etwa zu der Zeit, als die Menses normalerweise hätte eintreten müssen.

Befund: Zarte, sehr ängstliche, asthenische Frau mit starken vasomotorischen Erscheinungen an der Haut.

Herz und Lungen o. B.

Unterer Pol der r. Niere gut abzutasten, empfindlich, wie auch der ganze Verlauf des r. Ureters und die Gegend r. neben der Wirbelsäule unterhalb der 12. Rippe.

Leber und Milz nicht palpabel.

Das Blutbild zeigte nichts außer hochnormalen Leukocytenwerten. Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten war auf 80 Min. beschleunigt.

Temperatur um 37,8° abends. Im Urin fanden sich nur einzelne Leukocyten, zahlreiche Platten- und geschwänzte Epithelien und etwas Harnsäure.

Bact. coli +.

Verlauf: Wenige Tage nach der Einlieferung — mit Eintreten der Menses — klagt Patientin über große Appetitlosigkeit, Völlegefühl und leichte Schmerzhaftigkeit im Oberbauch, besonders von der Mittellinie zum r. Rippenbogen ausstrahlend.

Die Leber ist eben palpabel, die Gegend der Gallenblase ausgesprochen empfindlich. Subikterische Skleren.

Bilirubingehalt im Blut leicht erhöht, schwach positiv im Urin.

Radiologisch zeigt sich kein nenneswerter pathologischer Befund an dem hypermotilen Magen außer einer Neigung zu allerdings vorübergehenden Spasmen im Bulbus und absteigendem Schenkel des Duodenums. Ein ventrikulärer Druckpunkt besteht nicht, wohl aber starke extraventrikuläre Empfindlichkeit unterhalb des r. Rippenbogens in der Gallenblasengegend. Stark kontrahiertes, mäßig spastisches Kolon, das aber nirgends adhärent ist.

In der durch Duodenalsondierung gewonnenen Galle waren bakteriologisch Keime nicht nachweisbar.

Der bakteriologische Nachweis von Bact. coli im Urin bestätigte sich auch weiterhin mehrfach.

Unter einer Therapie, die sich gegen die Infektion beider Systeme richtete, gingen die Erscheinungen objektiv und subjektiv zurück.

Diagnose: Colipyelitis + Cholecystitis.

Fall 9. R. K. 46 Jahre.

Anamnese: 1917 traten zum ersten Male plötzlich einsetzende, sehr heftige, krampfartige Schmerzen in der r. Oberbauchgegend auf, die zur rechten Schultergegend und zum Rücken ausstrahlten. Fieber und Ikterus bestanden nicht. Unter strenger medikamentöser und diätetischer Therapie wiederholte sich der Anfall in dieser schweren Form zunächst nicht, wohl aber wurden in den folgenden Monaten hin und wieder leichtere Anfälle beobachtet, die sich nur in leicht ziehenden Schmerzen unter dem r. Rippenbogen äußerten und oft durch Diätfehler oder zu reichliche Mahlzeiten hervorgerufen waren. In den folgenden Jahren wiederholen sich die Anfälle alle paar Monate, an Intensität und Dauer wechselnd.

Verschiedentlich bestand Subikterus, auch Urobilinogen war des öfteren im Urin zur Zeit der Anfälle nachweisbar. Bei der Untersuchung konnte die Gallenblase selbst nicht mit Sicherheit gefühlt werden, wohl aber die um $1^1/_2$—2 Fingerbreite vergrößerte und besonders in der Gallenblasengegend druckempfindliche Leber. Gelegentliche Kuren in Mergentheim beseitigten die Beschwerden für längere Zeit. 1921 traten wieder mehrere Anfälle auf, diesmal ziemlich heftig und relativ kurze Zeit hintereinander; bald darauf aber klagte Patientin viel über Kopfschmerzen, Schmerzen in der Lendengegend, häufigen Harndrang und Brennen beim Urinieren. Im Urin war Alb. schwach positiv, es fanden sich zahlreiche Bakterien, Leukocyten und Epithelien im Sediment. In den nun folgenden Jahren konnten die Beschwerden von seiten der Gallenblase und Harnblase gut beeinflußt werden. Jetzt wird Patientin wegen erneuter Beschwerden zur Beobachtung eingewiesen. Im Vordergrund stehen Klagen von seiten der Harnblase, wie sie eben angeführt wurden, im rechten Oberbauch im Moment nur ein leises Ziehen nach größeren Mahlzeiten.

Befund: Etwas untersetzte, fettleibige Frau. Herz und Lungen ohne krankhaften Befund. Sehr fettreiche Bauchdecken. Leber palpatorisch sicher nicht mehr als um Fingerbreite vergrößert, in der Gallenblasengegend ausgesprochener Druckpunkt. Milz nicht palpabel.

Erheblichere Druckempfindlichkeit der Blasengegend sowie im untersten Verlauf der Ureteren.

Cystoskopie ergibt eine im Trigonumgebiet gerötete, bei jeder Berührung überaus leicht blutende Schleimhaut, die hier und da kleine, ältere Hämorrhagien und Schleimhautfetzen erkennen läßt. Im steril entnommenen Urin beider Nieren war Bact. coli kulturell nachweisbar. Im Sediment des morgens entnommenen Blasenharns fanden sich reichlich Leukocyten und Epithelien, ganz vereinzelte Erythrocyten. Alb. schwach positiv.

Eine Cholecystographie unterblieb, da an der Cholecystitis resp. Cholelithiasis auf Grund der früheren, in der Anamnese mitgeteilten Untersuchungen und Beobachtungen kein Zweifel war; insbesondere hatte der Nachweis von Cholestearin-Kalksteinen im Stuhl die Diagnose absolut gesichert, und da die im Moment im Oberbauch geäußerten Klagen offenbar mehr pericholecystitischer Natur (Adhäsionen) waren.

Diagnose: Alte Cholecystitis + Cholelithiasis + Cystopyelitis.

Fall 10. S. W. 51 Jahre.

Anamnese: 1901 Oophoritis, deswegen Ovarektomie. Damals bestanden auch viele Schmerzen beim Urinieren sowie Pollakisurie. Die Cystitis war beseitigt nach 2 Wochen entsprechender Behandlung.

In den folgenden 20 Jahren war Patientin eigentlich immer gesund.

1923 erkrankte sie akut mit heftigem Gallensteinanfall und nachfolgendem Ikterus. Damals traten auch bald nach dem Anfall Pollakisurie, Brennen beim Urinieren und andere cystitische Symptome auf. Durch eine Ölkur wurden die Anfälle beseitigt, die Cystitis ging ohne Behandlung zurück.

3 Jahre später ziemlich akut einsetzende Polyarthritis rheumatica mit Temperaturen um 38°, nicht sehr stürmischen Gelenkerscheinungen. Da bei der häuslichen Pflege keine Besserung eintrat und die Lokalisation wechselte, wurde Patientin ins Krankenhaus eingewiesen.

Befund: Untersetzte, etwas fettleibige Frau. Befund eine Polyarthritis rheumatica mäßigen Grades.

Von seiten des Herzens und der Lungen kein Befund. Der Leib ist weich, die Leber wurde weder perkutorisch noch palpatorisch vergrößert, kein Druckpunkt.

Urin frei von Albumen und Urobilinogen.

Verlauf: Nach 2—3 Wochen sind die Gelenkerscheinungen völlig abgeklungen, Patientin sitzt außer Bett.

Plötzlich sehr heftige Blasenbeschwerden, wie sie die Patientin aus früheren Jahren kennt, Tenesmen, Schmerzen bei der Miktion, Pollakisurie. Im Urin Alb schwach positiv, im Sediment massenhaft Leukocyten und Platten- und geschwänzte Epithelien, ganz vereinzelte Erythrocyten. Bact. Coli war nahezu in Reinkultur nachzuweisen. Gleichzeitig mit fortschreitender Besserung der Cystitis eines Tages Völlegefühl im Oberbauch, Übelkeit, Druckschmerz in der Gegend des r. Rippenbogens. Der rechte Leberlappen ist um $1^1/_2$ Fingerbreite vergrößert, die Gegend der Gallenblase ist empfindlich, diese selbst aber nicht palpabel. Am 2. Tage tritt eine deutliche subikterische Verfärbung der Skleren und der Haut auf, im Urin wird Urobilinogen stark positiv. — Im weiteren Verlauf gingen die Erscheinungen sowohl von seiten der Gallenblase als der Blase völlig zurück.

Diagnose: Cholecystitis + Cystitis rezidiv.

Fall 11. A. S. 52 Jahre.

Anamnese: Patientin ist in ihrem Leben angeblich nie ernstlich krank gewesen, 1 Partus, kein Abort. Seit 5 Jahren amenorrhoisch.

Vor 4 Tagen erkrankte sie ganz plötzlich mit heftigsten krampfartigen Schmerzen in der Gegend des r. Rippenbogens, die zum Rücken und in die rechte Schulter ausstrahlten. Unter Morphium und Wärmetherapie gingen die Schmerzen vorübergehend zurück, wiederholten sich aber in den letzten Tagen immer wieder, so daß eine Krankenhausaufnahme nötig wurde wegen eines evtl. erforderlichen chirurgischen Eingriffs.

Befund: Etwas untersetzte Frau in gutem Kräfte- und Ernährungszustande, Subikterus der Haut und Skleren.

An Herz und Lungen kein erwähnenswerter Befund. Der Leib ist im ganzen etwas aufgetrieben, ausgesprochen reflektorische Spannung des rechten M. rectus. Der Leberrand ist gut 2 Fingerbreit unter dem r. Rippenbogen palpabel, empfindlich. Außerdem fühlt man die pralle, sehr empfindliche Gallenblase von etwa Hühnereigröße.

Die Temperatur ist 39°, Puls 113. Die Zunge ist leidlich feucht, grauweiß belegt. Der Urin ist frei von Alb., dagegen ist Urobilinogen positiv.

Verlauf: Unter antispastischer Therapie sinkt die Temperatur am 3. Tag nahezu zur Norm, das Allgemeinbefinden ist wesentlich besser. Die Gallenblase ist als empfindlicher Tumor noch deutlich fühlbar, erscheint aber weniger prall gefüllt. Nach weiterem Rückgang der Erscheinungen wird eine Ölkur durchgeführt. Steine waren dabei im Stuhl nicht nachweisbar.

Während der Ölkur klagt Patientin eines Tages über Pollakisurie, Brennen in der Urethra beim Urinieren und Schmerzen in der Blasengegend sowie in der linken und rechten Unterbauchseite im Ureterverlauf. Im Urin war nunmehr Alb. positiv, Urobilinogen nur in Spuren nachweisbar. Im Sediment fanden sich sehr reichlich Leukocyten und Erythrocyten sowie massenhafte Platten- und geschwänzte Epithelien.

Nach weiteren 8 Tagen waren auch die cystitischen Erscheinungen im Rückgange, die Heilung der Gallenblasenerkrankung machte ebenfalls weiterhin Fortschritte. Die Gallenblase war nur mehr undeutlich fühlbar, kaum empfindlich, die Leber ebenfalls kleiner. Eine Cholecystographie ergab immerhin weder nach 8 noch nach 16 Stunden auch nur die Spur eines Kontrastschattens.

Diagnose: Cholecystitis + Cholelithiasis, Cystitis acuta.

Betrachtet man die mitgeteilten Fälle zunächst rein auf die Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes hin, so ergibt sich, daß in einigen Fällen (1—6, 9 und 11) die ersten Krankheitszeichen von seiten der Gallenblase auftreten, in anderen Fällen (7, 8 und 10) cystopyelitische Symptome den Beginn machen. Der Ausgangspunkt ist also für das Zusammentreffen offenbar nicht bestimmend.

Daß es sich um ein ganz zufälliges Zusammentreffen handelt, ist nach der relativen Häufigkeit und nach der Art, wie sich in einigen Fällen die zweite Erkrankung unter unseren Augen entwickelt, von vornherein abzulehnen.

Es geht auch nicht an, eine hämatogene oder lymphogene Verschleppung vom Primärherd anzunehmen. Dagegen spricht jedenfalls die Tatsache, daß im 1. Falle eine Proteusinfektion der Galle und eine Coliinfektion der Harnwege nachgewiesen wurde.

Es ist eine alte klinische Beobachtung, die täglich bestätigt wird, daß überwiegend das weibliche Geschlecht von beiden Erkrankungen befallen wird. Für die Cystopyelitis hat man daher früher angenommen, daß die besonderen anatomischen Verhältnisse der weiblichen Urethra ein Aufwandern begünstigten, daß in vielen Fällen auch mechanische Druckwirkung durch Obstipation oder Gravidität eine Rolle spielte. Von Bedeutung für die weitere Forschung waren die Tierversuche *Posners*, *Tanakas* u. a., die einwandfrei zeigen konnten, daß das einfache Hineinbringen von Colibakterien in die Blase im Experiment nicht genügte, um entzündliche Erscheinungen hervorzurufen oder ein Ansiedeln der Keime zu veranlassen. Immer aber waren nach künstlich bewirkter Harnstauung cystitische Veränderungen hervorzurufen. Die mechanistische Auffassung der durch Druckwirkung erzeugten Harnstauung wurde nun auch bald verlassen, und schon *Albarran* machte darauf aufmerksam, daß vor allem eine Störung im regelmäßigen Ablauf der Ureterenperistaltik das disponierende Moment sei. Und wenn auch andere diese Ansicht zu bestreiten suchten (*Amann* u. a.), so wurde doch die Aufmerksamkeit immer wieder auf den weiblichen Genitalapparat gelenkt. Es ist ja eine alte, immer wieder bestätigte Erfahrung, daß in der prämenstruellen Phase oder auch gelegentlich im Intervall die subjektiven und objektiven Erscheinungen exacerbieren, und zu diesen Zeitpunkten sehr oft pyelitische Attacken zu verzeichnen sind. (*Lenhartz*, *Scheidemandel*, *Harttung* u. a.). Man nahm an, daß durch die sich zu diesen Terminen vorbereitenden „Zirkulationsstörungen der Relaps bewirkt wurde" (*Lenhartz*). Diese Zusammenhänge mit Menstruation und Gravidität sind aber auch für die Erkrankungen der Gallenwege seit langem erkannt worden (*Naunyn*, *Herrmann*, *Kehr*, *Lehmann*, *Schlimpert* u. a.). Betrachtet man die beiden Systeme nur einmal rein morphologisch und im Hinblick auf ihre

Funktion der Ableitung eines Sekretes resp. Excretes, so tritt doch eine recht große Ähnlichkeit zutage. Beides sind Sammelbecken im weitesten Sinne, Gallenblase sowohl wie Blase resp. Nierenbecken, und beide sind Infektionen durch die schon physiologische Nachbarschaft von Keimen leicht ausgesetzt. Daß es sich bei der Art des Infektionsmodus der Gallenblase um ein Ascendieren der Keime handelt, wird wohl kaum mehr bestritten. Anders bei der Infektion der Harnwege. Hier stehen sich noch die Ansichten der Autoren schroff gegenüber, die teils die ascendierende, teils die hämatogene Infektion, teils beide annehmen, oder die ein Verschleppen der Keime auf dem Wege der Frankeschen Lymphbahnen zwischen Kolon und rechter Niere für am wahrscheinlichsten halten. Es soll auf diesen Streit nicht eingegangen werden, da er den Kern der hier zu prüfenden Verhältnisse nicht berührt. Gerade bei den Harnwegen ist ja die Möglichkeit einer Bakterienausscheidung durch die Nieren vielleicht ebenso wahrscheinlich. Hält man nur an der Tatsache fest, daß für das Zustandekommen einer Infektion der Harnwege die Harnstauung notwendig ist, durch die offenbar die Abwehrkraft des Epithels geschädigt wird und bedenkt man ferner, daß sich schon normalerweise in der Gegend des Sphincter Oddi Keime finden, so wird man ohne Zwang die Stauung als notwendige Voraussetzung für eine Erkrankung der Gallenwege ausdehnen können.

Begünstigend, wenn nicht überhaupt notwendig für eine Infektion der beiden Systeme, ist also beim lebenden Menschen die Abflußhemmung auf Grund von organischen Hindernissen oder vor allem von Spasmen, deren Intensität oder Dauer infolgedessen von größter Bedeutung ist für die Entstehung von Erkrankungen in beiden Systemen. Und für diese Verhältnisse ist nun also der Einfluß des vegetativen Nervensystems begreiflicherweise absolut entscheidend. So wird es verständlich, daß bei Menschen mit gesteigertem Tonus im vagischen System oder mit einer Störung im autonomen System überhaupt durch das leichtere Zustandekommen von Spasmen und nachfolgender Stauung die Gelegenheit zu einer Infektion der Gallen- oder Harnwege begünstigt ist.

Damit stehen die Tatsachen in Einklang, die *Westphal* in seiner überaus gründlichen und umfassenden Arbeit über „Muskelsystem, Nervenfunktion und Pathologie der Gallenwege" mit absoluter Sicherheit experimentell erwiesen hat. Bei seinen Untersuchungen erfolgt nach jeder Vagusreizung mittleren oder starken Grades durch faradischen Strom oder Pilocarpin ein mehr oder weniger lange anhaltender Spasmus des M. sphincter oddi mit folgender Erweiterung des Ductus choledochus und der Gallenblase als Ausdruck der durch den Sphincterkrampf bewirkten Stauung in diesem System. Es zeigte sich ferner

deutlich eine verstärkte Reizantwort auf Pilocarpin- und Peptonreizung bei bestehenden Erkrankungen der Gallenwege, in der Gravidität, während der Menstruation und bei vegetativ Stigmatisierten, also ein durch erhöhte Vagusansprechbarkeit bedingter Sphincterkrampf, der unter anderen Verhältnissen erst bei stärkerer Reizung zu erkennen war. Mit diesen Befunden ist sowohl die klinische Beobachtung des Zusammentreffens akuter Gallenblasenerkrankungen resp. -rezidive mit Menstruation erklärt, andererseits auch die für das Zustandekommen einer Infektion aufgestellte Forderung der Gallenstauung erfüllt.

Rumpel hat auf dem Urologentag 1922, wie schon *Westphal* anführt, diese Anschauungen als Erklärung für die ,,aseptische Erweiterung des Nierenbeckens" vertreten und die mechanistische Auffassung des abnormen Gefäßverlaufs stark zurückgedrängt. Daraufhin von *Scheele* an den Harnwegen angestellte Untersuchungen bestätigten die von *Westphal* für die Gallenwege erwiesenen Befunde, daß besonders bei neurotischen Individuen nach Pilocarpindosen zum Teil eine starke Beschleunigung der Urinsekretion auftritt, vielfach aber auch eine starke Abflußhemmung durch Ureterspasmus.

Unsere klinischen Beobachtungen des Zusammentreffens von Erkrankungen der Gallen- und Harnwege stimmen gut mit den Resultaten dieser Untersuchungen zusammen. Ist einmal bei an sich schon konstitutionell vegetativ labilen resp. vagotonischen Frauen durch die Vorgänge der Menstruation eine erhöhte vagale Reizbarkeit zustandegekommen und eine dadurch bedingte Neigung zu Spasmen oder Dyskinese überhaupt in der in Frage kommenden Muskulatur des Sphincter Oddi oder des Ureters, so ist damit die Gelegenheit zu einer Infektion leichter gegeben, denn die Forderung der Harn- bzw. Gallenstauung und der geschädigten Abwehrkraft des Epithels ist erfüllt.

Bei der zeitlichen Aufeinanderfolge der Infektionen könnte man die zweite Erkrankung als genau den gleichen Ausdruck der vagotonischen Motilitätsneurose ansehen; größere Wahrscheinlichkeit hat jedoch die andere Möglichkeit für sich, daß das zuerst erkrankte, durch die Störungen im vegetativen System so stark beeinflußte Organsystem nun seinerseits rückwirkend den Vagustonus wiederum erhöht, und auf diese Weise das andere Organ um so leichter befallen läßt. Auch hierfür hat *Westphals* Arbeit den experimentellen Nachweis erbracht. Er fand ja, wie schon oben erwähnt, auch bei Patientinnen mit bestehender Gallenblasenentzündung eine erhöhte Reizantwort auf Pilocarpin- und Peptonreiz insofern, als auch in diesen Fällen eine kleine Dosis genügte, um die Sphincterkrämpfe auszulösen, die unter

normalen Verhältnissen nur durch eine wesentlich höhere Dosis zu erzielen waren.

Eine besonders detaillierte klinische Illustration gibt Fall 8, der wegen der größten Durchsichtigkeit hier in aller Kürze nochmals mitgeteilt sei. Mit dem Ausbleiben der Menses erfolgte eine acute Fieberattacke, die durch die minimalen Veränderungen an den Tonsillen nicht bedingt sein konnte, zumal da die Beschwerden der Patientin in heftigen Schmerzen in der Lendengegend bestanden. Eine gynäkologische Erkrankung lag nicht vor. Das Ausbleiben der Menses muß also wohl durchaus als rein funktionelle Störung im vegetativen bzw. endokrinen System aufgefaßt werden; dies im Zusammenhang mit der bestehenden Cholecystitis, die eben schon ihrerseits die Vagusreizbarkeit erhöht, war offenbar die Ursache einer Harnstauung, die die Infektion begünstigte. Dieser Fall weist noch auf die Bedeutung eines weiteren Momentes hin, das nur gestreift werden soll. Es ist nicht selten, daß eine längst symptomlose und auch objektiv abgeheilte Pyelitis rezidiviert gelegentlich einer interkurrenten Erkrankung so z. B. einer Angina; und vielleicht ist, da eine Verschleppung von Keimen vom Krankheitsherd ja nicht angenommen werden kann, wenn es sich, wie meist, um Bakt. coli handelt, durch diese Erkrankung eine Herabsetzung der allgemeinen Abwehrkraft anzunehmen. Daß dieses Moment auch im vorliegenden Falle mitgewirkt hat, ist mehr als wahrscheinlich.

Von den mitgeteilten 11 Fällen stammen 10 von Patientinnen, bei denen die erste Erkrankung während noch vorhandener Menstruation aufgetreten war; nur in dem letzten Falle (11) handelte es sich um eine seit 5 Jahren amenorrhoische Frau, bei der menstruelle Einflüsse also nicht angenommen werden können, und bei der anamnestisch auch in früheren Jahren weder eine Gallen- noch Nierenbecken oder Blasenerkrankung aufgetreten war. Die weitaus überwiegende Zahl aber hat Zusammenhänge mit der Menstruation aufzuweisen.

Im prämenstruellen Alter, also bei der Cystopyelitis der Kinder kommen offenbar ganz andere Momente in Frage, die zu erwägen hier nicht der Ort ist.

Literatur.

Bronner, Duodenale Sonde und chirurgische Gallenwegerkrankung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **37**. 1924. — *Franke,* Ätiologie zur Coliinfektion der Harnwege. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **22**. 1911. — *Goormann,* Die Beziehungen der weiblichen Genitalien in ihren physiologischen und pathologischen Veränderungen zu anderen Organen. — *Gundermann,* Beiträge zur Klinik der Cholecystitis und Cholangitis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **37**. —

Harttung, Der Einfluß der Harnstauung auf die Entstehung der pyogenen Niereninfektion. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **93**. 1914. — *Hoefert*, Über Bakterienbefunde im Duodenalsaft von Gesunden und Kranken. — Zeitschr. f. klin. Med. **92**. 1921. — *Kielleuthner*, Fol. Urol. **7**, 1912. — *Lehmann*, Beitrag zur Klinik der Cholelithiasis. Med. Klinik. 1921. — *Lenhartz*, Über akute und chronische Nierenbeckenerkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1907. — *Levy*, Kritische Studie über die Infektionswege bei Pyelitis auf Grund klinischer Beobachtungen. Dtsch. Arch f. klin. Med. **138**. 1921. — *Meyer-Betz*, Über primäre Colipyelitis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**. — *Rovsing*, Die Coliinfektion der Harnwege. 1909. 16. intern. med. Kongreß. — *Scheidemandl*, Über Pyelitis bei Frauen und ihre Beziehung zur Menstruation. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. — *Tanaka*, Zeitschr. f. Urol. **3**. 1909. — *Westphal*, Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. Zeitschr. f. klin. Med. **96**. 1923.

(Aus der Medizinischen Hospitalklinik an der Militär-Medizinischen Akademie zu Leningrad. — Direktor: Prof. Dr. *D. O. Krylow.*)

Zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen Endovasculitiden und Endocarditiden bei Chroniosepsis.

Von
Prof. **D. O. Krylow.**

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Dezember 1926.)

Unter der Chroniosepsis verstehen wir chronische septische Prozesse, welche sich am häufigsten im Herzen (Endocarditis lenta), aber auch in den anderen inneren Organen und Systemen (Leber, Nieren, Lungen, Gelenke, blutbildende Organe) abspielen. Für den Erreger der Chroniosepsis hält man den Streptococcus viridans (*Schottmüller*). Übrigens können auch andere Mikroorganismen wohl eine Rolle dabei spielen. Somit erscheint die Sepsis lenta als eine von den Arten der Chroniosepsis, ebenso wie die Endocarditis lenta eine von den Formen der Endocarditis chronica ist. Von den klinischen Bildern, in welchen sich die Chroniosepsis äußern kann, ist am besten die Endocarditis lenta studiert, die sich aus Symptomen des sich allmählich entwickelnden Herzfehlers und prägnanter Anämie bei erhöhter Temperatur, häufig auch der Vergrößerung der Leber und Milz, des Katarrhs der Luftwege und der Affektion der Nieren (vom Typus der Nephritis oder der Nephroso-Nephritis) und (bisweilen) der Gelenke zusammensetzt. Andere Formen der Chroniosepsis können leicht theoretisch rekonstruiert werden, wenn man sich vorstellt, daß irgendein Symptomenkomplex bei der Endocarditis lenta an die erste Stelle hervortritt, indem er sich auf Kosten des Grundkomplexes entwickelt. Auf diese Weise können die Nieren-, Leber-, Lungen-, Blut-, Gelenkform der klinischen Äußerung der Sepsis lenta zustande kommen.

Die Affektion der *Nieren* kann die Herzerkrankung als sekundäres später beginnendes Leiden komplizieren; oder es äußert sich das letztere gleichzeitig mit der Endokarditis, indem es das Bild einer infektiösen (septischen) Herznierenerkrankung gibt; oder es tritt die Nierenaffektion primär auf, und zu ihr kann sich die Endokarditis erst konsekutiv und dabei fakultativ hinzugesellen.

Die Chroniosepsis im Gebiet der *Leber* kann vor allem das Bild der *Cholangitis* geben, welche durch langwierigen Verlauf, Ikterus, (nicht hohe) Fiebertemperatur, Anämie, Leber- und Milzvergrößerung gekennzeichnet wird. Die Krankheit kann Remissionen und Intermissionen geben und im Endresultat zur *hypertrophischen Lebercirrhose* vom Typus *Hanot* führen. Es kann möglich sein, daß außer der hypertrophischen Lebercirrhose andere *hepato-lienale Erkrankungen* klinische Äußerungen der Chroniosepsis vorstellen.

Es liegt ein Grund vor anzunehmen, daß einige chronische Erkrankungen der Atmungswege (Bronchitis chr., Bronchopneumonia chr. cum Emphysema consecutiva) mit der Bildung fibröser Stränge im Lungengewebe und insbesondere mit Bildung der bronchiektatischen Kavernen, welche sich zum Teil vielleicht primär entwickeln, häufiger aber andere Lungen- und Herzaffektionen komplizieren, und welche u. a. durch Akropachie (Akropachya) in verschiedenen Entwicklungsgraden gekennzeichnet werden — von den Trommelschlägelfingern bis zur ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique *P. Marie* —, auch zur Chroniosepsis sich beziehen, deren Erreger bis jetzt noch nicht entdeckt ist.

Die *Anämie*, welche oft (aber nicht immer) bei der Chroniosepsis vorkommt, ist besonders prägnant bei der Endocarditis lenta ausgedrückt. Die äußersten Grade ihrer Entwicklung geben das Bild der progressierenden malignen Anämie. Das kann sogar zu diagnostischen Fehlern führen in dem Sinne, daß statt der Endocarditis lenta (parietalis) Anaemia perniciosa diagnostiziert werden kann. Wir dürfen denken, daß überhaupt die primäre maligne Anämie auch eines von den Bildern der Chroniosepsis vorstellt.

Stellt man sich auf den Standpunkt der Lehre über das periphere Herz, so leuchtet ein, daß analog der Endokarditis man sich auch entsprechende infektiöse Affektionen des peripheren Gefäßapparates vorstellen kann: Endarteriitis, Endarteriolitis, Endophlebitis, Endovasculitis lymphatica (Lymphangoitis). Das ist sozusagen die *Endocarditis peripherica.* In dem klinischen Bilde der genannten Affektionen nehmen den ersten Platz die Thrombosen der Arterien und Arterioli, Thrombophlebitiden, Lymphangoitiden ein. Die Thrombosen der Arterien führen oft zur Gangrän, die Thromboarteriolitiden zu Blutergüssen, die Thrombophlebitiden und Lymphangoitiden zu Ödemen. Die klinische Erfahrung lehrt, daß bei der rezidivierenden Endokarditis das der Reihe nach sich einstellende Rezidiv sich nicht im zentralen Herzen, sondern im peripheren und umgekehrt äußern kann.

Somit kann sich analog der Endokarditis des zentralen Herzens auf der Peripherie des Herzgefäßsystems Endovasculitis abspielen, welche in den einen Fällen das Bild der Infektionsnephritis mit Affektion

der Netzhautgefäße (Neuroretinitis albuminurica) oder ohne dieselb gibt, in den anderen nur die Affektion der Gefäße der Augennetzhau ohne Affektion des Nierengefäßapparats (*Umber*), drittens das Bil der infektiösen Thrombose der Arterien oder der Arterioli (Capillaren und Venen, oder das Bild der Lymphangoitis.

Indem ich zahlreichere Illustrationen verschiedener klinische Formen der Chroniosepsis bis zu einer anderen Gelegenheit aufschiebe beschränke ich mich hier nur auf die *Zusammenstellung zweier Fäll der Endokarditis — der zentralen* (Endocarditis lenta et nephroso-nephri tis) und *der peripheren* (Thrombophlebitis et lymphangoitis chr. recid mit konsekutiver Endocarditis mitralis), die ich im Sommer des laufen den Jahres (1926) im Kurort Eupatoria beobachtet habe.

Fall 1 bezieht sich auf den Patienten *R*—w D. A., 41 Jahre alt, Ingenieur der schon seit ca. 1 Jahr, vom Herbst 1925, an Endokarditis und Nephroso-Nephri tis mit kardial-renalen Ödemen und prägnant ausgesprochener Anämie leide (im Blut sind in beträchtlicher Anzahl Histiocyten gefunden). Die Krankhei begann schleichend ohne deutliche Ursache. Als solche nahm man eine Zeitlan Highmoritis an; nach der Operation desselben beobachtete man angeblich ein zeitliche Abnahme des Eiweißes im Harne. Noch früher wurde dem Kranke eine Kauterisation der Rachenmandeln ausgeführt, deren Zustand auch veran laßte, sie für die Ursache der Krankheit zu halten. Jedenfalls war Patient öfte an Angina krank und litt unmittelbar vor der vorliegenden Erkrankung auch in Laufe von 3 Wochen an Angina.

Das Bild der Herzerkrankung bestand in diesem Falle aus Symptomen de Insuffizienz der aortalen Semilunarklappen: Hypertrophie der linken Herzkammer 2 Geräusche an der Aorta (von denen das systolische einen musikalischen Charak ter hat), selbständige Töne in den Brachial- und Radialarterien, sowie in de Volarbogen, capillarer Puls, Symptom von *Duroziez*. Das rechte Herz ist erweitert Akzente fehlen. Die Ödeme hauptsächlich an unteren Extremitäten nehme auch den Rumpf, das Gesicht und die oberen Extremitäten ein.

Die Symptome der Nierenerkrankung sind für Nephroso-Nephritis charak teristisch. Patient kam in Eupatoria (am 15. VII. 1926, wurde am selben Tag in das Sanatorium Thalassa aufgenommen) mit prägnant blutigem Harn an (im Lauf der nächsten Tage verschwand die Hämaturie makroskopisch, unter dem Mikro skop aber ließen sich einzelne Erythrocyten im Laufe der ganzen nachfolgende Beobachtungszeit bestimmen). Wiederholte Harnuntersuchungen (20., 29. und 30. Juli, 7. und 13. August) gaben folgende Resultate. Eiweiß 15—18$^0/_{00}$. Unte dem Mikroskop sind außer den Erythrocyten (von 2—6 bis 20—30 im Gesichts feld und mehr, teilweise unverändert, teilweise ausgelaugt) Leukocyten gefunde (5—12 im Gesichtsfeld, bedecken mitunter das ganze Gesichtsfeld), Nierenepite (größtenteils fettig entartet, 1—10 Zellen im Gesichtsfeld), Zylinder hyaline gekörnte, zellige, bisweilen wachsartige (bis 7 im Gesichtsfeld).

Blutdruck max. = 130, min. = 110. Puls beschleunigt (98—126 Schläg in der Minute). Atmungsorgane — überall rauhes Atmen, Husten. Leber und Mil vergrößert. *Blut* (die Untersuchung führte *A. P. Egoroff* am 18., 21. und 24. Jul aus). *Allgemeine Charakteristik:* a) *rotes Blut.* Hypochromie, Anisocytose. Poikilo cytose mittleren Grades. b) *Weißes Blut.* Normoleukocytose. Verschiebung des Neutrophilen vom degenerativen Typus nach links. Lymphocytose. Unte

en Lymphocyten sind in allen Untersuchungen erstaunend viele, schwache, icht resistante Formen vorhanden (Cytolysoformen, Schatten, Lymphocyten-este).

Die Resultate der Blutuntersuchung aus der Fingerkuppe unterscheiden sich rägnant von den Ergebnissen der Blutuntersuchung aus dem Ohr: Blutanstriche us dem Ohr nach *Bittorf* geben eine prägnante Vermehrung der Anzahl der Mono-yten, unter welchen viel typische *Histiocyten* vorhanden sind (mit prägnant usgedrückter phagocytierender Funktion). Vgl. Abb. 1—8 (Mikrophotogramme).

Abb. 1.
Histiophag mit 4 verdauten Zellen.

Abb. 2.
Zwei Histiocyten. Oben links Lympholyseform (Gumprecht-Botkin), deren etwa 20% vorliegen.

Abb. 3.
istiocyten. Retikulo-Endotheliale Zelle.

Abb. 4.
Lymphohistiocyt.

Abb. 5.

Abb. 6.

Zellen des Retikulo-Endothels (Makrophagen) mit in Verdauung begriffenen Erythrocyten.

Abb. 7. Abb. 8.

Abb. 7. Zerfallender Histiophag mit einem Neutrophil, der der Verdauung anheimfällt.
Abb. 8. Zerfallender Histiophag mit zwei in Verdauung begriffenen Neutrophilen. Der Kern des Histiocyten hat sich beinah geteilt.

Aneosinophilie beobachtet man in allen Anstrichen.

Gesamtzahl der Erythrocyten 1 900 000, Leukocyten 4900—7000, Hb. (nach *Sahli*) 33—35% (Oxyhämoglobin 7,1—7,3%), Blutplättchen 91 000 (49 auf 1000), Viscosität 2,6. Cholesterin 2,46 mg in 1 ccm Blut.

Leukocytarformel nach *Schilling* (nach den Angaben von 8 Analysen des Blutes aus dem Finger und aus dem Ohr): Basophile 0—0,5%; Eosinophile 0%; Neutrophile: Myelocyten 0%, junge 0—2%, stabförmige 14,5—26,5%, segmentierte 13,5—35,0%; Lymphocyten 26,0—44%; Monocyten 5,0—34%, davon 1,0—25,0% Histiocyten.

Die bakteriologische Blutuntersuchung wurde wiederholt (6 mal) in Ssaratow ausgeführt (wo Patient Universitätslehrer ist) mit negativem Resultat.

Temperatur ist im allgemeinen subfebril, schwankt in den Grenzen 36,(bis 38,7°.

Außer der üblichen Behandlung (Diät, Kardiaca, Diuretica, Ruhe) wurden dem Kranken Luft- und allgemeine Sonnenbäder (von der Dauer bis $^1/_4$ Stunde) sowie warme (28—29° R) Seevollbäder 3 mal wöchentlich zu 15 Min. verordnet. Man konnte vorerst eine gewisse Besserung vermerken: es hat sich nicht nur das Allgemeinbefinden gebessert, sondern es verschwand die (makroskopische) Hämaturie und die Ödeme wurden wahrnehmbar geringer. So ging es bis Ende August. Zu der Mitte September ging der Kranke zugrunde.

Fall 2 betrifft den Patienten A—ski, E. A., 32 Jahre alt, der Mai 1925 von unbekannter Ursache an Thrombophlebitis des linken Unterschenkels erkrankte. Im Laufe des Jahres rezidivierte die Thrombophlebitis öfter an verschiedenen Stellen beider Unterschenkel, wobei jedesmal Patient bettlägerig wurde. September 1925 bildete sich ein Exsudat im linken Kniegelenk, der auch ihn das Bett im Laufe von 3 Wochen zu hüten veranlaßte. Von Januar des laufenden Jahr begannen auf den unteren Extremitäten (hauptsächlich an den Unterschenkeln oberflächliche Absceßchen (Pyodermitis) aufzutreten; mitunter hatten diese Bildungen das Aussehen von winzigen Furunkeln. Später traten sie auch auf den Oberschenkeln und auf dem Rücken auf. Die Temperatur war bisweilen normal bisweilen subfebril.

Als Beispiel führe ich die Temperatur vom 25. VII. bis 5. VIII. 1926 an, als man beim Kranken eine Verschlimmerung in Form des Auftritts einer Lym

phangoitis und der Verstärkung des Ödems am rechten Unterschenkel beobachtete.

25. VII.	—	—	37,0
26. VII.	36,7	—	37
27. VII.	—	36,4	37,0
28. VII.	—	—	36,8
29. VII.	36,6	36,8	37,1
30. VII.	36,4	37,0	—
31. VII.	36,3	36,9	36,9
1. VIII.	36,4	—	37,2
3. VIII.	—	—	36,7
4. VIII.	36,3	—	36,8
5. VIII.	36,3	36,9	—

Patient wurde in Kiew von erfahrenen Ärzten (Professoren), von Therapeuten und Chirurgen behandelt. *Im Herzen fand man nichts pathologisches.* Das Allgemeinbefinden war stets befriedigend. Im Resultat der Erkrankung bildete sich ein standhaftes Ödem der linken unteren Extremität. Patient kam in Eupatoria an, wo er einen Kursus Schlammbäder (nach der Verordnung eines von den Kurortärzten) und eine Behandlung mit warmen Seebädern und Sonnenbädern durchmachte, wobei er eine geringe Besserung erfuhr. Nach einiger Zeit trat jedoch Verschlimmerung ein, die sich durch Verstärkung des Ödems am linken Unterschenkel und Auftritt der Lymphangoitiden an beiden Unterschenkeln äußerte.

Ich sah den Kranken zuerst nach Abschluß der Schlammbäderbehandlung, in der Periode der Besserung. Bei der ersten Untersuchung entstand bei mir eine Vorstellung von der vorliegenden Erkrankung als von Sepsis lenta, die sich klinisch durch Thrombophlebitiden ausdrückte, anders gesagt, als einer von den Formen der peripheren Endokarditis. Begreiflicherweise mußte man hier sowohl die Endophlebitis als auch die Pyodermitis für die Äußerung einer und derselben Infektion halten. Leider wurde die bakteriologische Untersuchung des Blutes nicht angestellt. Im Inhalte der oben erwähnten Absceßchen wurde der Staphylococcus entdeckt. Man kann demnach den in Rede stehenden Fall als Staphylomykose behandeln.

Da ich eine wissenschaftliche Begründung meiner Annahme im vorliegenden Fall über die Thrombophlebitis als über eine periphere Endokarditis geben wollte, wandte ich mich an die kompetente Beihilfe des Hämatologen *A. P. Egoroff* (Assist. d. staatl. zentr. Instituts f. Kurortologie) mit der Bitte, das Blut des Kranken zu untersuchen, indem ich in Rücksicht zog, daß die gewöhnlich im Blute bei der Endokarditis konstatierten Histiocyten, als Äußerung der Affektion des Retikulo-Endothelialsystems, auch im Blute dieses Kranken gefunden werden müssen, wenn nur die Erkrankung des letzteren mit der Erkrankung des ersten gleichartig ist (Fall 1).

Die Blutuntersuchung von *A. P. Egoroff* gab ein positives Resultat*) (vgl. Abb. — Mikrophotogramm 9—11).

Ergebnisse der Blutuntersuchung (*A. P. Egoroff*) aus der Fingerkuppe am 28. VII. 1926 um 8 Uhr morgens: Hb. 72% (*Sahli*), Erythrocyten 5 270 000, Leukocyten 9200. Leukocytarformel: Basophile 0%; Eosinophile 2,5%; Neutrophile: Myelocyten 0%, junge 0,5%, stabförmige 11,5%, segmentierte 50%; Lymphocyten 24%; Monocyten 11,5% (unter den Monocyten von 0,5—1% Phago-

*) Ich ergreife die Gelegenheit, dem hochverehrten Herrn Dr. *A. P. Egoroff* herzlich für seine sorgfältigen hämatologischen Untersuchungen beider Kranken und für die Herstellung der Mikrophotogramme zu danken.

cyten), Blutplättchen 68 auf 1000 (absolute Menge 356 320), Viscosität 5,9 (*Dettermann*), Gerinnung des Blutes (nach *Boris Egoroff*): Beginn 2 Uhr 45 Min., Schluß 3 Uhr 40 Min. Im roten Blute unbeträchtliche Anisocytose und Hypochromie.

Untersuchung der Blutausstriche (der Leukocytarformel) aus dem Ohr nach *Bittorf* am 26. und 28. VII. 1926 ausgeführt, gab folgende Resultate: Basophile 0 bis 0,5%; Eosinophile 0—3%; Neutrophile: Myelocyten und junge 0%; stabförmige 9,5—12%, segmentierte 62—50%; Lymphocyten 18—23,5%; Monocyten 10,5 bis 12% (unter ihnen typische Histiocyten 4,5—1% und Phagocyten 0,5%). Fast gar keine Auflösungsformen der Lymphocyten (0,5). Plasmocyten 0,5%.

Abb. 9.

Abb. 10.

Abb. 11.

Abb. 9. Zwei Histiocyten. Rechts hat einer eine Gruppe der Blutplättchen in sich zu ziehen und zu überziehen begonnen.

Abb. 10. Histiocyten und Neutrophilen.

Abb. 11. Histiocyt mit stark wabigem (schaumigem) Protoplasma (Rechts – ein Lymphocyt).

Die Tatsache des Befundes der Histiocyten im Blute bei infektiösen Thrombophlebitiden hat meines Erachtens eine große wissenschaftliche Bedeutung, da sie die Endokarditiden mit den infektiösen Erkrankungen der peripheren Gefäße zusammenbringt — mit den *Endovasculitiden* — sie überbrückt gleichsam den Raum zwischen den beiden (wir müssen denken, daß im Blute die Histiocyten nicht nur bei Endophlebitiden, sondern auch bei Endarteriitiden, Endarteriolitiden, Capillaritiden und Lymphangoitiden infektiösen Ursprungs auftreten).

Von diesem Standpunkte aus *erscheinen Endokarditiden und Endovasculitiden nur als einzelne Symptomenkomplexe der infektiosen Affektion der Intima des Blutbettes.*

Wie vorstehend gesagt ist, trat beim Pat. A-ski nach einiger Besserung (nach Abschluß der Schlammbäderbehandlung) eine Verschlimmerung in Form der Bildung multipler Lymphangoitiden mit subfebriler Temperatur. Zu diesem Augenblick gelang es mir, auch einige Veränderungen im Herzen festzustellen, die bis jetzt nicht aufgedeckt waren: ein kleines systolisches Geräusch an der Bicuspidalis, eine Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts über die L. sternalis dextra und nach links bis zur L. mamillaris sin. Akzentuation des 2. Pulmonaltones. Somit erhielten wir neue Angaben, welche man nur als Symptome der beginnenden mitralen Endokarditis betrachten kann (mittlerweile ohne wahrnehmbare subjektive Empfindungen). Das spricht aber für die nahe Verwandtschaft der Endokarditis und Endovasculitis.

In den übrigen Organen sind keine pathologischen Veränderungen entdeckt. Seit September 1926 verlor ich den Kranken aus meinem Beobachtungskreis.

Stellen wir die Beobachtungsergebnisse an diesen 2 Fällen zusammen, so sind wir zu folgenden Schlüssen berechtigt:

1. Die Endokarditis erscheint nur als eine, aber nicht als einzige klinische Form, in welche auch die infektiöse Affektion der Intima des Blutbettes einbegriffen werden kann. Diese Affektion kann sich auch in Form der Endovasculitis äußern.

2. Die Endokarditis und Endovasculitis stellen gleich bedeutende klinische Formen vor, welche sowohl einzeln verlaufen können, und als Äquivalente erscheinen, als auch gleichzeitig zutage treten können.

Literatur.

[1]) *Stahl*, Zur Diagnostik und Therapie der schleichenden Herzentzündung (Endocarditis lenta). Therapie d. Gegenw. 1925. Februar-März. — [2]) *Stahl*, Die schleichende Herzentzündung (Endocartitis lenta). Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **25**, S. 414. 1924. — [3]) *Umber*, Der heutige Standpunkt in der Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 12—15. — [4]) *Krylow, D. O.*, Die modernen Lehren über entzündliche und degenerative Nierenerkrankungen. VII. Kongreß russischer Therapeuten (S. 11). Gossisdat. Moskau-Leningrad 1925.

(Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses der jüdischen Gemeinde in Berlin. — Dir. Prof. *H. Strauß*.)

Zur Frage der sog. renalen Diabetes.

Von

Dr. S. Tannhauser.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. November 1926.)

Die Frage des renalen Diabetes bzw. der renalen Glykosurie ist immer noch Gegenstand von Meinungsverschiedenheiten. Es liegt zwar eine Reihe von klinischen Beobachtungen vor, bei welchen eine Glykosurie ohne gleichzeitige Hyperglykämie den Gedanken an eine vermehrte Durchlässigkeit der Nieren für Zucker nahelegt, und es sind auch eine Reihe von tierexperimentellen Beobachtungen vorhanden, welche einen solchen Gedanken diskussionsfähig erscheinen lassen. Es bedarf aber doch die Frage, ob eine anhyperglykämische bzw. nach *H. Strauß*[1]) normoglykämische Glykosurie tatsächlich auch auf dem Wege einer vermehrten Durchlässigkeit der Nieren zustande kommt, in jedem Fall einer besonderen Analyse. Als Beitrag zu dieser Frage möchte ich im folgenden einerseits eine Reihe von Fällen von normoglykämischer Glykosurie nebst einem Versuch ihrer Deutung mitteilen, andererseits über einige Beobachtungen von normoglykämischer Glykosurie bei einem Fall von chronischer Nephrose sowie über einige Beobachtungen über das Zustandekommen von alimentärer Glykosurie trotz Fehlens einer entsprechenden Steigerung des Blutzuckers bei einem anderen Fall von Nephrose berichten.

Fall 1. R. B., 31 jährige Frau.

Aus der Anamnese: 1918 Malaria, 1922 während einer Schwangerschaft Ödeme. Periode bis jetzt normal; Juli 1924 Zucker im Urin festgestellt, nur geringe Mengen bis zu 1%; jedesmal, wenn die Patientin vorsichtig lebte, waren nur Spuren vorhanden; kein Juckreiz, kein vermehrter Hunger oder Durst; von Juli 1924 an begann eine rapide Zunahme des Körpergewichts.

Aus dem Befund: 85 kg schwere mittelgroße blühend aussehende Frau mit ziemlich gleichmäßiger Fettverteilung, am meisten an den Oberschenkeln, Oberarm und Bauch; innere Organe ohne krankhaften Befund. Schädel röntgenologisch o. B., WaR. negativ.

Patientin erhält zunächst strenge Diät; bei fraktionierter Untersuchung des Urins ergeben sich Werte zwischen 0—0,6% Sacch. Blutzucker 0,091%. Die alimentäre Belastung mit 50 g Glucose ergibt folgende Werte:

	Blutzucker	Urinzucker %
Nüchtern	0,064	—
dann 50,0 Glucose		
1/2 Std.	0,085	—
1 „	0,116	3,1
1 1/2 „	0,089	—
2 „	0,069	2,7
3 „	0,061	Spuren

Nach 2 Tagen Wiederholung.

	Blutzucker	Urinzucker %
Nüchtern	0,105	—
dann 50,0 Glucose		
1/2 Std.	0,132	—
1 „	0,145	2,1
1 1/2 „	0,136	—
2 „	0,121	1,9
3 „	0,110	—

Auch weiterhin keine größere Glykosurie, immer Werte von 0—1/2% Saccharum. Tägliche Urinmenge kleiner als 1000 ccm. Keine Acetonkörper. Die Bestimmung des Grundumsatzes ergibt eine deutliche Herabsetzung (minus 10,5%).

Epikrise: Bei einer jungen Frau tritt zusammen mit einer rapiden Zunahme des Körpergewichtes Zucker im Urin auf, der nie über mäßige Mengen hinausgeht. Der Blutzucker ist *nicht* erhöht. Die *Belastungskurven* zeigen sowohl in bezug auf die Blutzuckerhöchstwerte als auch auf den Verlauf regelrechte Verhältnisse. Der Übertritt von Zucker aus dem Blut in den Urin erfolgt einmal bei 0,116%, das andere Mal bei 0,145% Blutzucker. Urinmenge gering.

Fall 2. P. Pf., 41jähriger Mann.

Aus der Anamnese: Mit 4 Jahren Kinderlähmung, von der Paresen in Arm und Bein zurückgeblieben sind; 4 Monate vor der Aufnahme Zucker im Urin festgestellt (in einem guten diagnostischen Institut), 1 mal 8%, ein anderes Mal 10%. Aus dem Aufnahmebefund: Mittelkräftiger Mann ohne krankhaften Befund der inneren Organe; Nervensystem: Leichtes Herabhängen des rechten Mundwinkels; starke Spasmen im rechten Arm und Bein, rechts Reflexe gesteigert, Bauchdeckenreflexe schwach, *Babinski* rechts +. Im rechten Arm unwillkürliche Bewegungen; derselbe schlägt häufig seitwärts aus, auch in den Fingern langsame, krampfende, unwillkürliche Bewegungen athetotischer Natur; *Urin:* kein Eiweiß-, kein Sedimentbefund; bei der Aufnahme keine Glykosurie, kein Aceton im Urin. Im Verlauf scheidet Patient folgenderweise aus:

Tage	Blutzucker %	Kohlenhydratzufuhr g	Urinmenge	Spez. Gew.	Sacch. %	Sacch. g
1. bis 5.	—	56	ca. 2000	1015	—	—
6.	—	56	ca. 1800	1016	0,7	12,6
7. bis 9.	—	56	ca. 2800	1015	0,3	8,4
10.	0,12	56	ca. 2100	1012	0,45	9,2
11.	—	28	ca. 1500	1018	0,7	10,7
12.	—	28	ca. 2000	1015	0,6	12,0
13.	—	—	1500	1028	1,8	27,0
14.	—	—	1800	1015	1,0	18,0
15.	—	—	2100	1011	Spuren	—
16.	—	—	1600	1010	—	—
17.	—	—	2300	1009	—	—
18.	—	—	3200	1005	—	—
19.	—	—	3400	1004	—	—
20.	0,06	—	2100	1005	—	—
21.	—	—	3250	1007	—	—

Nie Acidosis. Patient verließ das Krankenhaus, so daß leider eine weitere Analyse nicht möglich war.

Epikrise: Bei einem Mann, der in der Jugend eine anscheinend cerebrale Lähmung der rechten Seite mit Athetose erlitten hat, tritt in den vierziger Jahren Glykosurie auf, die augenscheinlich sehr wechselt. Während vor der Aufnahme bis zu 11% Saccharum im Urin festgestellt worden waren, wurden im Krankenhaus immer nur sehr geringe Mengen selbst bei verhältnismäßig reichlicher Kohlenhydratzufuhr gefunden. Der *Blutzucker* war *zweimal normal.* Nach Absetzen der Kohlenhydrate schwand die geringe Zuckermenge, die Urinmenge, die im Verhältnis des Prozentgehaltes an Zucker schon immer sehr groß war, sinkt nicht entsprechend, sondern steigt bei dauernd niedrigem spezifischem Gewicht weiter an. Es handelt sich also augenscheinlich um eine Kombination von Diabetes mellitus und insipidus.

Fall 3. K. G., 62jährige Frau.

Aus der Anamnese: In der Jugend Gelenkrheumatismus, von dem ein Herzleiden zurückgeblieben ist; sucht deswegen das Krankenhaus auf; hier wird Zucker im Urin festgestellt.

Innere Organe: Mitralvitium, nicht dekompensiert; Blutdruck 135/75 mm Hg sonst o. B.; im Urin kein Eiweiß, kein Sedimentbefund; bei der Einlieferung hat Patientin 1,5% Zucker; Gesamtmenge am 1. Tag 22,5 g; nach strenger Diät wird sie zuckerfrei und bleibt es trotz Zulage bis zu 112 g Kohlenhydrate; dann scheidet sie am 11. Tage bei nur 28 g Kohlenhydratzulage wieder 10 g Zucker aus bei einem Blutzucker von 0,1%, um von da an wieder zuckerfrei zu bleiben; der Blutzucker am 31. Tage 0,09% vorhanden; Aceton manchmal in *Spuren;* verläßt ohne Glykosurie das Krankenhaus.

Epikrise: Bei einer älteren Frau treten sporadische Glykosurien auf bei normalem Blutzuckerwert und hoher Toleranz, keine irgendwie nennenswerte Acidosis keine Beschwerden von seiten des Diabetes.

Fall 4. G. W., 46jähriger Mann.

Aus der Anamnese: Seit 3 Jahren Zucker im Urin festgestellt, hat nie Beschwerden gehabt.

Aus dem Befund: Kräftiger sich wohl befindender Mann ohne krankhaften Befund der inneren Organe; Urin kein Eiweiß, kein Sediment.

Tage	Bl. Z.	Kohlenhydr.	Urinmenge ccm	Sacch. %	Sacch. g
1.	—	40	750	1,0	7,5
2.	0,11	56	900	1,3	11,7
3.	—	28	1300	0,2	2,6
4.	—	15	1300	1,0	13,0
5.	—	—	1300	0,4	5,2
5. bis 14.	—	—	gegen 1000	—	—
15.	0,108	28,0	900	—	—
16. bis 19.	—	56,0	gegen 1000	—	—

Epikrise: Bei einem 46jährigen Mann besteht seit 3 Jahren eine Glykosurie, lie ihm keine Beschwerden verursacht. Sie ist in ihrer Höhe wechselnd und richtet ich darin nicht nach der Höhe der Kohlenhydratzufuhr, verschwindet allerdings ei völliger Kohlenhydratentziehung, um nach Wiederzufuhr von Kohlenhydraten icht wieder aufzutreten. *Blutzuckerwert* auch während der Glykosurie *normal.*

Fall 5. K. K., 55jähriger Mann.

Aus der Anamnese: Mit 15 Jahren Scharlach, später einmal Nierenentzündung estgestellt; sucht das Krankenhaus wegen Herzbeschwerden auf; klagt über ıbends geschwollene Beine.

Aufnahmebefund: Mäßige Cyanose; Leber geschwollen; geringe Ödeme ler Unterschenkel; Herz nach links und rechts verbreitert; systolisches Geräusch iber der Spitze; im Urin $^1/_4$ ‰ Albumen; im Sediment hyaline Zylinder; am Aufıahmetag kein Saccharum, einige Tage später wird Saccharum festgestellt; vom 1. Tage an Diabetesdiät.

Tage	Bl. Z.	Kohlenhydr.	Urinmenge	Sacch. %	Sacch. gesamt
11.	0,13	200	900	3,1	27,7
12.	—	—	1250	2,7	33,7
13. bis 15.	—	28	800—1000	—	—
16. bis 17.	0,095	56	ca. 1000	—	—
18. bis 28.	—	66	ca. 1000	selten Spuren	—
28. bis 60.	32. Tag 0,098 59. Tag 0,09	60—100	ca. 1000	—	—
61. bis 92.	61. Tag 0,09	ca. 200	ca. 1000	wechselnd zw. 0,0 u. 1,0	zwischen 0,0 u. 20,0

Blutzucker am 71. Tag 0,126%, 78. Tag 0,098%, 92. Tag 0,127%. Keine cidosis. Patient fühlt sich dabei wohl, ist sehr häufig völlig zuckerfrei, keinerlei rscheinungen von seiten der Glykosurie. Es wurden zweimal Belastungskurven ngelegt, die erste am 17. Tag bei täglicher Kohlenhydratzufuhr von 56 g.

	Blutzucker	Urinzucker
Nüchtern		
dann 20 g Glucose	0,095	—
nach $^1/_2$ Std.	0,13	+ Spuren
1 „	0,102	+ Spuren
$1^1/_2$ „	0,09	—
2 „	0,07	—
$2^1/_2$ „	0,06	—
3 „	0,07	—

Zweite Belastung am 94. Tag bei 200 g Kohlenhydrat täglich.

	Blutzucker	Urinzucker
Nüchtern	0,127	—
dann 50,0 g Glucose		
nach $^1/_2$ Std.	0,174	kein Urin
1 „	0,199	0,6% (0,3 g)
$1^1/_2$ „	0,207	—
2 „	0,134	1,8% (1,62 g)
$2^1/_2$ „	0,147	—
3 „	0,117	—

Epikrise: Bei einem Manne mittleren Alters wurde gelegentlich einer Krankenhausbehandlung eine Glykosurie festgestellt, die bei freigewählter Kost zwischen 0,0 bis 20,0 g Zucker pro die beträgt. Sie verschwindet bei Weglassen der Kohlenhydrate, andererseits ist sie auch bei starker Kohlenhydratzufuhr nur an manchen Tagen vorhanden; der Nüchtern-*Blutzucker* ist andauernd *normal*; die erste *Belastungskurve* zeigt sowohl nach maximaler Blutzuckerhöhe, als auch nach der Form ihres Verlaufes regelrechte Werte. Die 2. Kurve geht von einem höheren Nüchternwert aus. Auch die maximale Blutzuckerhöhe ist größer, als bei der 1. Kurve. Freilich ist dabei zu berücksichtigen, daß das erstemal nur 20 g Traubenzucker gegeben wurde. Beiden Kurven ist indessen die rasche Rückkehr des Blutzuckers zur Norm sogar unter die Ausgangswerte gemeinsam.

Fall 6. M. M., 62jährige Frau.

Anamnese: Seit 1907 Diabetes festgestellt. Menopause vor 10 Jahren, fühlt sich etwas matt; innere Organe o. B.; Blutdruck 153/80 mm Hg. Am ersten Krankenhaustag scheidet Patientin bei freigewählter Kost 37 g Zucker aus; keine Acetonurie; Blutzucker 0,103; nach 1 Tag strenger Diät ist Patientin bei mäßiger Acetonurie zuckerfrei; sie erhält Kohlenhydratzulage und wird mit Insulin behandelt.

Tage	Blutzucker	Kohlenhyd.	Urinmenge	Insulin	Sach. in g
3. bis 7.	—	10	1000	30 E. Leo	ca. 10
8. „ 12.	—	25	ca. 1000	40 E. Wellcome	zwischen 10—15
12. „ 15.	—	25	„ 1000	60 E. „	„ 10—15
15.	0,103				
16. „ 18.	—	—	„ 1000	60 E. „	„ 10—20
18. „ 24.	—	10	„ 1000	—	„ 10—20

20. Tag Blutzucker 0,073; am 26. Tag Belastung mit 50,0 g Traubenzucker.

	Blutzucker	Urinzucker
Nüchtern	0,143	—
dann 50,0 g Glucose		
nach ½ Std.	0,169	+ Spuren
1 ,,	0,198	+ ,,
1½ ,,	0,180	—
2 ,,	0,161	+ Spuren
3 ,,	0,136	,,

Epikrise: Bei einer nach der Menopause sich befindenden Frau besteht eine Glykosurie mäßigen Grades bei freigewählter Kost, die *Blutzuckerwerte* sind dabei dauernd *normal,* keine Acetonurie; die Glykosurie ist durch wechselnde Gaben von *Insulin* verschiedener Provenienz *unbeeinflußbar.* Die Belastungskurve zeigt eine rasche Rückkehr unter den Ausgangspunkt.

Fall 7. St., 32jährige Frau.

Anamnese: Vor 4 Jahren lungenkrank, jetzt im 8. Monat gravid, kommt wegen Herzbeschwerden und wegen Verdachts auf Rezidiv der Lungenerkrankung zur Aufnahme.

Innere Organe: Lunge o. B.; Herz etwas verbreitert, sonst o. B.; Gravidität mens. 8.; Urin: Spur Albumen, im Sediment einige Leukocyten und Erythrocyten. Am Aufnahmetag wird bei der Patientin 0,9% Saccharum (3,6 g) gefunden. In der Folge scheidet sie bei gemischter Kost ganz sporadisch bis zu 0,8% (bis 10 g pro die) Zucker aus. Nie Aceton oder Acetessigsäure. Der Blutzucker wurde zweimal bestimmt: 0,092 bzw. 0,083% an Tagen, an denen Zucker im Urin vorhanden war. Belastung:

	Blutzucker	Urinzucker
Nüchtern	0,083	—
dann 50 g Glucose		
nach ½ Std.	0,135	—
1 ,,	0,142	+ Spuren
1½ ,,	0,103	—
1 ,,	0,067	—
2½ ,,	0,051	—

Epikrise: Bei einer leidlich gesunden Frau wird im Verlauf einer Schwangerschaft Zucker festgestellt, der ganz sporadisch auftritt und weitgehend unabhängig von der Nahrung ist. Die Belastungskurve zeigt sowohl nach maximaler Höhe als auch nach ihrem Verlauf völlig normalen Typ.

Wenn wir die vorliegenden Fälle von „*normoglykämischer*" Glykosurie deuten wollen, so müssen wir uns zunächst mit der Frage des „Diabetes renalis" beschäftigen.

1892 beschrieb *G. Klemperer*[2]) als renalen Diabetes einen Fall, bei dem die Glykosurie weitgehend unabhängig von der Kohlehydrataufnahme blieb. (Dieser Fall wurde später von anderen wie *E. Frank, v. Noorden,* die ihm nachuntersuchen konnten, wegen erhöhten Blutzuckers — 0,175% — als renaler Diabetes abgelehnt.) 1896 ging dann

G. Klemperer im Anschluß an Tierversuche von *Jacoby*[2]) genauer auf die Frage ein. *Jacoby* hatte bei Kaninchen durch subcutane Coffeininjektion neben einer Albuminurie eine Glykosurie erzeugen können. *G. Klemperer* konnte diese Tatsache durch Coffeingaben beim Menschen in mehreren Versuchen bestätigen. Er betrachtete die Niere als ein potentiell zuckerabscheidendes Organ. Eine Förderung erhielt die Frage einer renalen Entstehung der Glykosurie durch die um dieselbe Zeit von *v. Mering*[3]) gemachte Feststellung, daß die Vergiftung mit Phloridzin beim Tier und beim Menschen eine mehrere Tage dauernde Glykosurie hervorrief. Diese Glykosurie ist erstens völlig unabhängig von der Art der Nahrung, zweitens geht sie mit normalem oder subnormalem Blutzuckerwert einher, drittens tritt im Tierversuch bei ihr nach Exstirpation beider Nieren keinerlei Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel auf, insbesonders keine Hyperglykämie. In der Folge wurden die ersten beiden dieser 3 Kriterien (da das 3. für die menschliche experimentelle Pathologie nicht in Betracht kam) als Begriffsbestimmungen des renalen Diabetes verwendet [*Frank*[4])]. Wir werden später uns mit der Frage beschäftigen müssen, ob sie allein genügen. [*P. F. Richter*[5])] konnte im Tierversuch durch Sublimatvergiftung eine Albuminurie und parallel gehend mit ihr eine Glykosurie ohne Erhöhung des Blutzuckers erzeugen. Cantharidinvergiftung dagegen erzeugte eine Albuminurie, Erythrocyturie, Glykosurie mit merklicher Erhöhung des Blutzuckers. *Frank* konnte in späteren Tierversuchen durch Injektion von Uran- und Chromsalzen eine ähnliche Nierenreizung zustande bringen, dabei trat ebenfalls eine geringe, von der Nahrung unabhängige Glykosurie bei normalem Blutzuckerwert auf.

Klinische Fälle, welche als Diabetes renalis angesprochen wurden, sind in der Folge von *Bönninger*[6]), *Lüthje*[7]), *Lépine*[8]), *Siebke*[9]), *Kolisch u. Buber*[10]) u. a. veröffentlicht worden. Kritisch ist bezüglich der einzelnen Veröffentlichungen zu bemerken, daß manche über zu wenige oder über unzulängliche Blutzuckerbestimmungen verfügen, und daß bei einigen anderen gleichfalls älteren Veröffentlichungen später ein stark erhöhter Blutzucker auftrat. In noch anderen Fällen war die Beobachtung zu kurz, als daß das Anfangsstadium eines Pankreasdiabetes, bei dem lange Zeit eine hohe Toleranz und Unabhängigkeit der Glykosurie von der Kohlenhydratzufuhr bestehen kann, mit Sicherheit auszuschließen wäre. Dies letztere Bedenken ist von *v. Noorden*[12]), *Tachau*[13]) u. a. immer wieder geäußert worden. So weisen die Veröffentlichungen von *Langen*[14]), *Frank*[15]), *Weiland*[16]), *Galambos*[17]), *Lauritzen*[18]) u. a. Fälle mit niedrigem Blutzucker auf, der genügend oft und mit guten Methoden untersucht wurde. Die Glykosurie dieser Fälle zeigt eine weitgehende Unabhängigkeit von der Kohlenhydrataufnahme, aber die obigen von *v. Noorden* und *Tachau* angeführten Bedenken lassen sich bei ihnen nicht abweisen.

Als Diabetes renalis oder richtiger Glycosuria renalis wurden auch Fälle von Schwangerschaftsglykosurie auf Grund derselben Kriterien gedeutet [*Frank*[15]), *Mann*[19]), *Porges*[2]), *Strisower*[20]) u. a.]. *Salomon*[21]) grenzt jedoch die Schwangerschaftsglykosurie vom normalen Diabetes ab, indem er für allein maßgebend für den renalen Diabetes das Ausbleiben der Hyperglykämie nach Kohlenhydratbelastung anführt; dies sei bei der Schwangerschaftsglykosurie oft nicht der Fall. *Rosenfeld*[22]) spricht von Diabetes innocuus, wenn nach alimentärer Belastung mit 50 g Traubenzucker hohe Blutzuckerwerte auftreten, von Diabetes renalis, wenn die Blutzuckerwerte niedrig bleiben.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach dem bisherigen Stand der Veröffentlichungen es wohl einen Diabetes renalis beim Menschen geben *kann*, daß aber der Beweis dafür, daß im einzelnen Fall die Störung wirklich und ausschließlich in den Nieren ihren Sitz hat, oft schwer zu führen ist.

Wenn wir unsere eigenen oben mitgeteilten Fälle unter den hier genannten Gesichtspunkten betrachten, so kann man sagen, daß sich bei keinem der Beweis eines renalen Ursprungs des Diabetes führen läßt. Fall 1 erfüllt in bezug auf seine Reaktion auf alimentäre Zuckerbelastung diejenigen Forderungen, die nach dem hier Ausgeführten für die renale Glykosurie gestellt worden sind. Denn in den beiden Versuchen, die mit der an unserer Abteilung üblichen, seit den Arbeiten von *Offenbacher* und *Hahn*[23]) benutzten Belastung von 50 g Traubenzucker vorgenommen wurden, betrug der Höchstwert des Blutzuckers 0,116 und 0,145%. Es sind dies Werte, bei denen in der Regel keine Glykosurie zustande kommt (Versuche von *Offenbacher* und *Hahn* an unserer Abteilung). Auch die großen Versuchsreihen, die *Nakayama*[24]) an der Klinik von *Inada* über die Höhe der Zuckerausscheidungsschwelle anstellte, ergaben in den meisten der Fälle Werte von über 0,14% Blutzucker. Es handelt sich bei Fall 1 um einen Fall von Glycosuria normolycaemica. Dabei scheint der Gesamtorganismus auf eine verhältnismäßig niedrige Zuckerausscheidungswelle eingestellt zu sein. Der ins Blut gelangte Zucker wird einerseits nicht assimiliert (nierige Toleranz), andererseits sogleich wieder ausgeschieden (niedriger Blutzucker). Ob es sich aber ursächlich um eine erhöhte Durchlässigkeit der sonst gesunden Nieren handelt, läßt sich hier nicht beweisen, denn das Experimentum crucis, die Ausschaltung der Nieren und die darauffolgende Beobachtung des Kohlenhydratstoffwechsels läßt sich nicht ausführen*).

Der Fall ist noch deswegen bemerkenswert, weil zusammen mit der Glykosurie eine rasch zunehmende Fettleibigkeit mit *Verminderung des*

*) Dieser Einwand — das sei vorausgenommen — gilt auch für alle anderen angeführten Fälle; diese isolierte Durchlässigkeit ist in diesem Fall angesichts der Toleranzstörung sogar wenig wahrscheinlich.

Grundumsatzes aufgetreten ist. Diese Tatsache läßt trotz des normalen Röntgenbefundes und der normalen Fettverteilung doch an die Möglichkeit einer Beteiligung der Organe der inneren Sekretion denken und an einen Zusammenhang der Glykosurie mit dieser denken. Vor allem wäre hier an die Hypophyse zu denken. Indessen läßt sich auch hierin keine Sicherheit gewinnen. Wenn wir einige Tatsachen über den Zusammenhang zwischen Hypophysenerkrankung und Glykosurie bringen dürfen, so fanden die meisten Untersucher bei der *Akromegalie* in einem großen Prozentsatz der Fälle [nach *Borchardt*[25]) 35%] Zucker im Urin; bei hypophysärer Fettsucht wurde im Gegenteil die Toleranz für Kohlenhydrate abnorm hoch gefunden [*Borchardt*[25]), *Aschner*[26]), *v. Noorden*[27]), *Umber*[28]) u. a.]. Es besteht keine Sicherheit über die Frage, wodurch die Glykosurie bei Akromegalie zustande kommt. Ein Teil der Autoren vermutet, daß es durch die Adenombildung zu einer Vermehrung des Hypophysenvorderlappensekrets komme, das dann das Adrenalin sensibilisiere und auf diesem Umwege Glykosurie erzeuge. Andere leugnen solche Zusammenhänge völlig. Sicher scheint zu sein, daß dem Extrakt des Hinterlappens der Hypophyse eine glykosurieerzeugende Wirkung fehlt [*Falta*[29]), *Stenström*[30]), *Brugsch*[31])]. Anders scheint es mit dem Sekret des Vorderlappens zu sein. *E. J. Krauss*[32]) hat bei 10 jugendlichen Diabetikern schwere charakteristische Veränderungen im Hypophysenvorderlappen gefunden. Er ist der Ansicht, daß diesen vielleicht eine regulierende Funktion für den gesamten Zuckerstoffwechsel zukommt.

Wir haben, um selber zu einem Urteil in dieser Frage zu gelangen, in 2 Doppelversuchen, die um mehrere Tage auseinanderliegen, einem leichten Diabetiker und einem Nichtdiabetiker 50 g Traubenzuckeropal zugeführt und im 2. Versuch zusammen mit der Einnahme des Traubenzuckers 2 ccm des Hypophysen-Vorderlappenpräparates Praephyson injiziert. Wir fügen eine Kurve der Versuche bei.

Wir haben sowohl bei dem Diabetiker als bei dem Nichtdiabetiker gefunden, daß die Blutzuckerkurve nach Praephyson zu viel höheren Werten anstieg, und viel protrahierter verlief, als ohne Praephyson. Es läßt sich also auch nach diesen Versuchen sagen, daß wahrscheinlich eine Dysfunktion des Vorderlappens infolge Druck oder Übersekretion imstande ist, einen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne einer Glykosurie auszuüben. Aber auch nur wahrscheinlich, denn es besteht die Möglichkeit, daß z. B. bei Hypophysengeschwülsten der Druck dieser Geschwülste auf den Boden des 3. Ventrikels und auf das dort befindliche Zentrum für den Kohlenhydratstoffwechsel (*Aschners* Zuckerstich) Glykosurie erzeugt [*Müller*[33]), *Babinsky*[34]), *Pierre Marie*[35]) u. a.]. Im Einzelfalle wird sich oft kaum entscheiden lassen, ob ein Tumor der Hypophyse eine Glykosurie mehr durch die Dysfunktion des Vorderlappens oder durch diese Beziehung zum Boden des 3. Ventrikels erzeugt. An die

Beziehungen zur Hypophyse ist bei Diabetes häufig gedacht worden; so weist *Brugsch*[31]) darauf hin, daß bei vielen Fällen, bei denen bei niedrigem Prozentgehalt des Urins an Zucker große Mengen niedrig gestellten Urins ausgeschieden werden, bei denen gewissermaßen Diabetes mellit. und insip. nebeneinander besteht, an eine solche Beziehung gedacht werden kann.

Wie schon oben erwähnt, ist bei hypophysärer Fettsucht Glykosurie etwas außerordentlich Seltenes. *Zondek*[36]) führt einen Fall hypophysärer Fettsucht an, bei dem nach einmaliger Adrenalininjektion eine Monate dauernde starke Glykosurie auftrat.

Abb. 1.

Abb. 2.

Ob bei unserem Fall eine Hypophysenerkrankung für die Entstehung der Glykosurie und der Fettsucht verantwortlich gemacht werden kann, muß man nach all diesen Erwägungen (geringe Urinmengen, normaler Röntgenbefund des Schädels) als wenig wahrscheinlich bezeichnen.

Bei Fall 2 besteht eine normoglykämische Glykosurie mit guter Toleranz und geringer Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers. Wichtig sind bei der Beurteilung dieses Falles vor allem 2 Dinge: 1. die cerebrale Kinderlähmung mit den zurückgebliebenen choreatisch-athetotischen Bewegungen des rechten Armes; 2. die Tatsache, daß nach Aufhören der Glykosurie infolge strenger Diät die Urinmenge nicht abnimmt, sondern beinahe konstant ansteigt, so daß an einen Diabetes insipidus gedacht werden konnte. Leider konnten keine Durstversuche ausgeführt werden, da der Patient das Krankenhaus verließ. Die Athetose zeigt an,

daß der Prozeß, der zu der Lähmung geführt hat, auch die tieferen Ganglien ergriffen hat (Corpus striatum, Tuber cinereum) usw., in deren unmittelbarer Nähe ja die cerebralen Zentren für den Zuckerhaushalt und für den Wasserstoffwechsel liegen. Wahrscheinlich hängt in diesem Falle sowohl die Glykosurie als auch die Störung des Wasserhaushalts mit dieser alten Gehirnerkrankung zusammen.

Fall 3, 4, 5, sind *normoglykämische* Glykosurien, die das Gemeinsame haben, daß bei Kohlenhydratzufuhr sporadische Glykosurie bei niedrigem Blutzuckerwert auftritt; bei Reduktion der Kohlenhydrat schwindet diese Glykosurie. Nach den oben angeführten Begriffsbestimmungen wird man sie deswegen zum eigentlichen renalen Diabetes auch nach älterer Auffassung nicht rechnen dürfen. Sämtliche 3 Fälle haben einen verhältnismäßig niedrigen Schwellenwert der Zuckerausscheidung, wenn auch derselbe noch über dem Schwellenwert der später zu beschreibenden Fälle von nephrotischer Glykosurie liegt. In Fall 3 ist er kleiner als 0,1, in Fall 4 kleiner als 0,13, in Fall 5 kleiner als 0,13 (s. oben). Bei allen diesen Fällen mit verhältnismäßig niedriger Zuckerausscheidungsschwelle bei normalem Nüchternblutzucker erhebt sich, um es nochmals zu sagen, die Frage, wo im Organismus das Substrat für diesen niedrigen Schwellenwert liegt: ob in der Einstellung der Niere oder in der des *Gesamtorganismus* auf einen niedrigen Blutzuckergehalt. Diese Frage ist bisher nicht zur Klärung gelangt; sie ist bei vielen Fällen identisch mit der Frage des renalen Diabetes überhaupt, so bei allen unseren bisher angeführten Fällen.

Fall 4 und 5 ist deshalb von besonderem Interesse, weil bei schon lange bestehender (Fall 4) oder sehr lang beobachteter Glykosurie (Fall 5) eine Normoglykämie bestehen bleibt, so daß also ein echter Pankreasdiabetes auszuschließen ist. Gleichwohl wird man diese Fälle nach ihrer Reaktion auf Kohlenhydratreduktion nicht sicher zum renalen Diabetes rechnen dürfen, wenngleich umgekehrt die Möglichkeit ihrer Zugehörigkeit dazu nicht auszuschließen ist.

Fall 6 zeigt eine normoglykämische insulinresistente Glykosurie. Die Belastungskurve nach 50 g Traubenzucker zeigt durch ihre schnelle Rückkehr zu den Ausgangswerten ebenso wie die Insulinresistenz an, daß es sich nicht um eine typisch diabetische Glykosurie handelt. Bemerkenswert ist das Auftreten einer leichten Acetonurie *dabei trotz normaler Blutzuckerwerte.* Auch dieser Fall kann als Fall mit niedriger Zuckerausscheidungsschwelle angesehen werden.

Fall 7 ist eine Schwangerschaftsglykosurie mit normalen Blutzuckerwerten. Sie erfüllt die Bedingungen der Unabhängigkeit der Zuckerausscheidung im Urin von der Kohlenhydrotzufuhr ebenfalls. Auch ist bei ihr die Belastungskurve sowohl nach ihrer maximalen Höhe und ihrem Verlauf normal. Die Zuckerausscheidungsschwelle ist an der unteren Grenze des Normalen (0,14). Auch hier läßt sich nicht entscheiden, ob

ie Genese dieser Glykosurie nur renal oder im Gesamtorganismus zu ıchen ist.

Zu den oben erwähnten Tierversuchen von *Frank*[4]) sind bisher nur enige Analoga am *Menschen* mitgeteilt worden, Fälle, bei denen im *usammenhang mit einer Nierenerkrankung* Glykosurie auftrat. Die *sten* eindeutigen Befunde, welche für die Diskussion der hier in Betracht ehenden Frage geliefert wurden, sind diejenigen von *Offenbacher* und *ahn*[23]) aus unserer Abteilung. Die beiden Autoren haben seiner Zeit ı einer groß angelegten Arbeit Untersuchungen über den alimentären ohlenhydrat-Belastungsversuch bei verschiedenen Nierenerkrankungen ıgestellt. Sie fanden, daß bei *5 von ihren Nierenfällen* bei oraler ufuhr von 50 g Traubenzucker Glykosurie eintrat. Klinisch handelt s sich hierbei um *typische Nephrosen*.

	Blutzucker				Glykosurie		
r., Tbc. Nephrose	0,04	0,12	0,09	0,10	+	—	—
o., akute $HgCl_2$-Nephrose .	0,10	0,14	0,11	0,085	0,2%	—	—
ıo., luet. Nephrose	0,06	0,11	0,095	0,05	++	++	++
gt., chronische Nephrose . nach Osteomyelitis . . .	0,10	0,115	0,10	0,10	+ Sp.		
a., postgripp. Nephrose . .	0,06	0,12	0,14		+	0,2%	—
	nücht.	1 St.	2 St.	3 St.	1 St.	2 St.	3 St.

Wir sehen an Hand dieser Tabelle, die aus der erwähnten Arbeit ammt, daß der Blutzucker nur in 2 Fällen bis 0,14 anstieg, in den anderen ällen lag der Höchstwert der Kurve zwischen 0,11 und 0,12%. *Dieser usfall* des Alimentärversuchs wurde von *Offenbacher* und *Hahn nur i Nephrosen* beobachtet. Bei den zahlreichen Fällen *von Nephritis und ephrosklerose*, bei denen der Versuch ebenfalls angestellt wurde, trat eist eine erhebliche Steigerung des Blutzuckerwertes ein (in einem Fall ɲn Nephritis bis 0,62‰), *ohne daß Glykosurie auftrat.*

Nach Erscheinen der Arbeit von *Offenbacher* und *Hahn* berichtete *étényi* (1924) über ähnliche Untersuchungen. Auch er fand bei ephrosen im Belastungsversuch mit 50 g Traubenzucker Glykosurien i niedrigem Blutzuckerwert. Bei den ebenso belasteten Nephritiden at nie Glykosurie bei teilweise sehr hohen Blutzuckerwerten ein.

Wir selbst hatten hier Gelegenheit, bei 2 Fällen von chronischer ephrose diese Frage neuerdings zu untersuchen.

Fall 1. I. H., 24 jähriger Mann, kommt zur Aufnahme, weil seit einigen Wochen hwellungen im Gesicht und an den Beinen auftraten und er sich sehr elend ılte. Früher nie krank gewesen. Aus dem Aufnahmebefund: Mittelgroßer, sehr ısser Mann mit mäßigen Ödemen der Unterschenkel und des Gesichts unterhalb r Augen. Systolisches Geräusch über der Herzspitze. Leib aufgetrieben, Flüssig-

keitsansammlung bis zur Nabelhöhe. Im Urin 15‰ Eiweiß, reichlich hyaline un granulierte Zylinder, sehr wenig Erythrocyten, mäßig viel kubische Epithelien immer mäßig viele doppelbrechende Tröpfchen. Blutdruck 140 : 85 mm Hg Wasserversuch: Morgens 1500 g, bis 11 Uhr nur 125 ccm Urin, spezifisches Ge wicht bis 1025. WaR. negativ. Rest-N 36,4 mg-%, Cholesterin 520 mg-%, späte 360 mg-%. In den nächsten Tagen trotz diuretischer Medikamente wenig Uri von hohem Eiweißgehalt, starke Zunahme der Ödeme. Am 11. II. und 14. II Belastungsversuch mit 50 g Trauben zucker. Von diesen Versuchen füge wir eine Tabelle bei.

Nüchtern 0,069, dann 50,0 Glucose	Blutzucker	Glykosurie
1/2 Std.	0,114	
1 „	0,08	+ Spuren
1 1/2 „	0,074	+ Spuren
2 „	0,094	—
2 1/2 „	0,059	—
3 „	0,065	—

Der Versuch vom 14. II. erga genau dasselbe Bild, mit einem Blut zuckerhöchstwert von 0,113; Glykos urie in Spuren nach 1/2 Stunde.

In den beiden Versuchen ware also die Blutzuckerhöchstwert 0,114 und 0,113; bei beiden Ver suchen trat bei diesem Blutzuckerwert eine, wenn auch sehr gering Glykosurie ein. Bei Anstellung eines Belastungsversuches mit 100 Traubenzucker (also einer Menge, die bei Gesunden nie zur Glykosuri führt, ergab sich in allen stündlichen Vormittagsportionen starke Ny landerreaktion im enteiweißten Urin. Von Polarisation mußte de geringen Urinmenge wegen leider abgesehen werden.

Fall 2. E. H., 43jähriger Mann. Anamnese: Im 10. Lebensjahr Scharlac mit Nierenentzündung, im Alter von 18—20 Jahren dreimal Blinddarmentzür dungen ohne Operation; 1903 tuberkulöser Lungenspitzenkatarrh; während de Kriegsdienstes Rückfall der Lungenkrankheit; seither leidet Patient dauernd darar 1925 kam eine wahrscheinlich tuberkulöse Schleimbeutelentzündung im rechte Ellbogengelenk hinzu sowie eine Entzündung im linken Kniegelenk. Seit 8 Woche bemerkt Patient, daß die Füße anschwellen; im Urin wurde Eiweiß festgestell Aufnahmebefund: Mittelgroßer, blasser Mann in reduziertem Ernährungszustan Lunge: Kavernös-nodöse, offene Phthise beider Lungen. Herz o. B. Blutdruc 90/60 mm Hg. Das linke Kniegelenk ist verdickt, gerötet, schmerzhaft. Übe dem rechten Olecranon fluktuierende nußgroße weiche Cyste. Ödeme der beide Beine und der Leistengegenden. Der Urin enthält sehr viel Eiweiß (2%). Im Sediment ziemlich reichlich hyaline, granulierte und Wachszylinder, wenig Ery throcyten, mäßig viel Epithelien. Der Patient schied in der Folgezeit imme reichliche Mengen von Albumen aus. Im Laufe der Behandlung besserte sich de Sedimentbefund insofern, als die Zahl der granulierten und Wachszylinder se viel geringer wurde. Nach dem Nierenbefund lag also eine durch die chronisch Infektion hervorgerufene *Nephrose* vor.

Von besonderem Interesse ist es nun, daß der Patient mit einer *Sponta glykosurie* von 0,6% zur Aufnahme kam. Auch in der folgenden Zeit schied noch mehrfach Zucker im Urin aus, immer nur bis 0,5%, immerhin doch bis etw 12 g täglich. Nach etwa 10tägiger Behandlung mit fleisch- und salzarmer Di hörte die spontane Glykosurie auf, um während seines etwa 4wöchigen Aufen haltes im Krankenhaus nicht mehr aufzutreten (Tabelle 1).

Wir sehen also, daß die Zuckerausscheidung einigermaßen parallel geht m der Eiweißausscheidung im Urin. Am 11. V. nahmen wir eine Belastungspro mit 50,0 g Glucose vor (Tabelle 2).

Tabelle 1.

	Alb.	Sacch.
4. V.	20‰	0,6%
5. V.	14‰	0,4%
6. V.	12‰	+ Spuren
7. V.	8‰	+ Spuren
8. V.	8‰	0,3%
9. V.	7‰	0,5%
10. V.	5‰	—
11. V.	6‰	—

Tabelle 2.

Nüchtern 0,073% dann 50,0 Glucose	Blutzucker	Glykosurie
1/2 Std.	0,101	—
1 „	0,121	0,3%
1 1/2 „	0,121	
2 „	0,103	+ Spuren
2 1/2 „	0,082	
3 „	0,087	+ Spuren

Die Tabelle entspricht in allen ihren Einzelheiten den Versuchen unseres Falles 1.

Auch in der Literatur werden Fälle von chronischer *Nephrose* beschrieben, bei denen auch ohne alimentärem Belastungsversuch eine dauernde Glykosurie vorhanden war. So schreibt *Lewis*[38]) (1922) einen Fall von Glykosurie im Anschluß an eine *Nephrose*. Dieser Patient hatte 1 Jahr lang bei völlig normalen Blutzuckerwerten bis zu 16 g Zucker täglich ausgeschieden. Ebenso beschreibt *Umber*[39]) in der neuesten Ausgabe seines Lehrbuches einen Fall, bei dem im Anfang bis zu 26‰ Albumen im Urin auftraten, zu gleicher Zeit war eine Glykosurie bis zu 1,7% und .4 g Saccharum p. d. vorhanden bei einem Blutzuckerwert von 0,13%. Die nephrotischen Erscheinungen gingen hierbei allmählich zurück, parallel mit ihnen die Glykosurie.

Es liegt also außer den aus unserer Abteilung früher und jetzt publizierten Fällen zur Zeit auch von anderer Seite ein Material vor, das den Schluß erlaubt, *daß bei bestimmten Veränderungen der Nierenepithelien, wie sie speziell bei Nephrosen vorhanden sind, eine erhöhte Durchlässigkeit der Nieren für Zucker besteht.* Im Gegensatz dazu ist bei den bisher als Diabetes renalis betrachteten Fällen ganz ungewiß, ob die Störung ihren Sitz in den Nieren, die sonst gesund sind, oder im Gesamtorganismus hat. Selbst bei den Nephrosen muß betont werden, daß es neuere Auffassungen gibt, die die Nephrosen als eine Allgemeinerkrankung der Gewebe, die sich nicht *nur auf* die Niere beschränkt, ansehen, so daß z. B. eine Glykosurie dabei auch durch anders lokalisierte Schädigungen zustande kommen könnte. Immerhin sind bei den Nephrosen die *Hauptveränderungen* pathologisch-anatomisch immer wieder am epithelialen Apparat der Nieren angetroffen worden und eine Beziehung zwischen der durch die genannten Nierenveränderungen charakterisierten Affektion und der Glykosurie ist nach den oben erwähnten Tierversuchen, den Untersuchungen von *Offenbacher* und *Hahn*, *Hétényi* und unseren eigenen Beobachtungen in gewissem Grade wahrscheinlich gemacht. Für eine solche Wahrscheinlichkeit spricht außerdem noch die Tatsache, daß bei andersartigen Nierenveränderungen — solchen glomerulärer Natur —

das umgekehrte Verhalten eintritt: ein bestehender Diabetes kann trotz hohem Blutzuckerwertes die Glykosurie verlieren, wenn eine Nephrosklerose dazukommt. Nach den Untersuchungen von *Offenbacher* und *Hahn*, *Hétényi* u. a. m. kommen hier *Blutzuckerwerte bis zu 0,65% ohne Glykosurie vor*. Es besteht hier also gewissermaßen eine Abdichtung der Niere gegen den Blutzucker, d. h. eine Erhöhung der Zuckerausscheidungsschwelle.

Eine deutliche Verschiedenheit zwischen den Fällen von normoglykämischer Glykosurie und von Glykosuria bei den Nephrosen zeigt sich uns auch, wenn wir die Blutzuckerwerte betrachten, bei denen erstmalig in den Belastungsversuchen der Zucker in den Urin übertritt.

	Blutzucker	Glykosurie
Fall 1. Versuch 1:	0,116	3,1%
„ 2:	0,145	2,1%
Fall 2. „ 1:	0,13	+ Spuren
„ 2:	0,199	0,6%
Fall 6.	0,169	+ Spuren
Fall 7.	0,142	+ Spuren

Die Werte, die sich hier ergeben, liegen nach den Ergebnissen der Versuche *M. Nakayamas* im Bereich des Normalen. Bei *Nakayama* betrugen die Übertrittszahlen meist zwischen 0,13 und 0,19.

Die Übertrittswerte, die die nephrotischen Glykosurien aufweisen, sind sowohl bei den Fällen von *Offenbacher* und *Hahn* als auch den unsrigen *bedeutend niedriger*. Bei *Offenbacher* und *Hahn* sind die Werte 0,04%, 0,1%, 0,06%, 0,1%, 0,06%; bei unseren beiden Nephrosen betrugen sie im Fall 1 0,08%, im Fall 2 0,121%. *Hier erhalten wir also Übertrittswerte, die meist unter die Grenze der bei Gesunden gefundenen Zahlen reichen.*

Wir müssen es dahingestellt sein lassen, in welcher Form die bei Nephrosen als wahrscheinlich angenommene „Durchlässigkeit" zustande kommt. Es ist aber von Interesse, daß dieses Verhalten der nephrotischen Niere gegen den Blutzucker eine *Parallele hat in ihrem Verhalten gegen gewisse kolloidale Farbstoffe*, wie z. B. Trypanblau und Kongorot [*Seyderhelm* und *Lampe*[41]), *Benhold*[42])]. Wenn man einem gesunden Menschen Trypanblau oder Kongorot injiziert, bleibt der Farbstoff ziemlich lange in der Blutbahn. Die Ausscheidung durch die Nieren geht so langsam vor sich, daß keine sichtbare Färbung des Urins eintritt. Dasselbe ist bei Nephrosklerose der Fall. Bei Nephrosen dagegen verschwindet der Farbstoff sehr schnell aus der Blutbahn und er erscheint im Urin, der dadurch makroskopisch blau gefärbt wird, und zwar steigt diese Blaufärbung parallel mit dem Eiweißgehalt des Urins an. Vielleicht geben die mit kolloidalen Farbstoffen bei Nephrosen gemachten Beobachtungen

nach dieser oder jener Richtung hin einen Schlüssel zur Deutung der Vorgänge, die bei der nephrotischen Zuckerausscheidung in Betracht kommen.

Literatur.

[1]) *Strauß-Simon*, Insulinbehandlung der Diabetes. Berlin. klin. Wochenschr. 1892. — [2]) *Klemperer, G.*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1896; Therapie d. Gegenw. 1915, S. 32. — [3]) *v. Mehring*, Zeitschr. f. klin. Med. **14**, 405; **16**, 430. — [4]) *Frank*, Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie **72**, 387; Kongr. f. inn. Med. **30**, 166. — [5]) *Richter, P. F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1899, S. 840; Zeitschr. f. klin. Med. **41**. — [6]) *Bönninger*, Berlin. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 18. — [7]) *Lüthje*, Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 38. — [8]) *Lépine*, Berlin. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 45. — [9]) *Siebke*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — [10]) *Kalisch* und *Buber*, Wien. klin. Wochenschr. 1897, S. 553. — [12]) *v. Noorden*, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. — [13]) *Tachau*, Arch. f. klin. Med. **104**, 448. — [14]) *Stangen*, Berlin. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 45. — [15]) *Frank*, Therapie d. Gegenw. 1914, Nr. 43. — [16]) *Weiland*, Arch. f. klin. Med. **102**, 167. — [17]) *Galambos*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 26. — [18]) *Lauritzen*, Therapie d. Gegenw. 1915. — [19]) *Mann*, Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 488. — [20]) *Porges* und *Strisower*, Berlin. klin. Wochenschr. — [21]) *Salomon*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13. — [22]) *Rosenfeld*, Berlin. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 40. — [23]) *Offenbacher* und *Hahn*, Boas. Arch. 1921. — [24]) *Nakayama*, Journ. of biol. chem. **3**. 1924. — [25]) *Borchardt*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **3**, 288. 1909; Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 322. — [26]) *Aschner*, Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 1730. Die Fettsucht. 2. Aufl. Wien 1910. — [27]) *v. Noorden*, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. II, S. 45. 1907. — [28]) *Umber*. — [29]) *Falta*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 29. — [30]) *Stenström*, Zeitschr. f. Biochem. **58**, 472. — [31]) *Brugsch*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **18**, 269. — [32]) *Kraus, E. J.* (Prag), Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1926, S. 228. — [34]) *Babinsky*, Rev. neurol. **8**, 531. 1900. — [35]) *Marie, Pierre*, Nouv. iconogr. de la salpetr. L'acromegalie. 1888. — [36]) *Zondek*, Krankheiten der Endokrinen Drüsen. 1923. S. 411. — [37]) *Hétényi*. [38]) *Lewis*, Arch. of internal med. **29**. 1922. — [39]) *Umber*, Lehrbuch. — [41]) *Seyderhelm* und *Lampé*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 1049. — [42]) *Benhold*, 34. Kongr. f. inn. Med.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Augusta-Hospital, Köln. — Prof. Dr. *Külbs.*)

Über experimentelle Kohlensäure-Dyspnöe bei Herzkranken.

Von
Paul Uhlenbruck.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 10. November 1926.)

In Untersuchungen, die *Hough*[1]) über die Art und Weise anstellte wie die Atmung sich bei einsetzender Dyspnöe ändert, fand dieser Auto an Normalpersonen, daß die ganz überwiegende Zahl Frequenz- und Atemtiefe steigert, ganz wenige nur die Frequenz bei gleichbleibende Atemexkursion ändern, ebenfalls wenige nur die Atemtiefe ändern, ohne die Atmung zu beschleunigen. Der Reaktionstyp war in immer wieder-holten Versuchen konstant. *H.* ging in der Weise vor, daß er die V.P aus einem großem Sack einatmen und in denselben Gasraum wieder aus-atmen ließ, bis die angehäufte CO_2 eine Dyspnöe erzeugte. Zum gleichen Zweck verwandte ich das Kroghsche Spirometer[2]) nach Entfernung de CO_2 absorbierenden Chlorkalkeinlagen. Der Apparat gestattet bei Nor-malen bei einem Fassungsvermögen von etwa 22 Litern immerhin eine Atmungszeit von ungefähr 10 Min. bis zum Eintritt der Dyspnöe zu registrieren. Vorher wurde durch mehrfaches, durch Ruhepausen unter-brochenes Wiederholen einer einmaligen tiefen In- und Exstirpation di Vitalkapazität verzeichnet, wobei allerdings bei dieser Anordnung de ziemlich erhebliche tote Raum im Röhrensystem — er wurde auf 460 ccm berechnet — in den Kauf genommen wird. Die Houghschen Versuche wurden von mir an einer Reihe von Gesunden und Herzkranken wieder-holt. Die Resultate sind in nachstehender Tabelle niedergelegt.

In der 5. Spalte sind die in der beschriebenen Weise festgestellten Vitalkapazitäten eingetragen. Die Verminderung der V.K. bei Herz-kranken ist eine alte Beobachtung. Schwieriger ist, die gefundenen Wert zu einer Norm in Beziehung zu setzen. Der Versuch dazu wurde vo *West*[3]) unternommen, der eine Formel der V.K. in Beziehung zur Körper-oberfläche angibt. Einfacher ist die Berechnung von *Hewlett*[4]); der ein Beziehung zwischen V.K. und Körperlänge aufstellt (V.K. in ccm = cm Körperlänge $\times$ 50 — 4400 bei Männern, — 1365 bei Frauen). Die hie

		Alter Jahren			Frequenz pro Min. Anfang	Frequenz pro Min. Dyspnoe	Exkursion in ccm Anfang	Exkursion in ccm Dyspnoe		CO_2 (Vol. %)
1	K.	26	normal	4728	18	26	790	1596		7,5
2	Sch. . . .	33	"	4605	15	17	921	2149		nicht unters.
3	R.	32	"	4543	16	17	798	2210		7,7
4	U.	29	"	4666	19	24	982	2272		7,4
5	B.	20	Neurosis cordis	3990	15	21	860	1535		nicht unters.
6	H.	28	Diabetes mell.	4530	17	23	798	2640		8,5
7	W., . . .	35	Arteriosklerose	2886	12	15	1228	2330		8,7
8	A.	23	leichtes Asthma	1210	28	32	430	1350		8,44
9	W.	39	Emphysem-Asthma	1350	17	18	480	860		6,5
10	K.	61	Emphysem	2333	21	29	614	737		nicht unters.
11	H.	72	Arteriosklerose	1594	28	24	430	737		6,0
12	Sch. . . .	17	abgel. Pericarditis	2824	18	24	553	1473		(4 –) 7,6
13	Sch. . . .	61	Nephrosklerose. Aort. Insuff.	2333	24	20	614	920		nicht unters.
14	W.	56	" " "	2333	24	29	614	829		4 – 4,5
15	W.	21	Aorten-Insuff. traum.	3254	38	29	676	920		4,2 – 4,7
16	P.	61	" luet.	2640	20	25	790	920		3,5—4,0
17	H.	28	Vitium cordis	2333	30	24	245	675	{unklarer Fall	4,7
18	K.	19	chron. Nikotinvergiftung	2149	15	20	491	798	cong. Vitium?	4,5 – 6,0
19	Br.	58	Myodegen. Cordis	1903	17	17	553	553		3,0
20	B.	72	"	1535	18	23	859	982		nicht unters.
21	H.	65	"	1594	16	19	616	647		4,2
22	V.	55	"	1412	12	14	860	798		nicht unters.
23	P.	52	" dekomp.	1105	34	38	430	527		1,2—3,2
24	B.	56	" "	3070	14	15	921	1105		0,7—0,9
25	R.	43	" "	2886	18	38	798	982	in anderen Ver-	1,5 – 2,5
26	P.	54	" "	1228	21	?	670	?	suchen Abnahme	um 0,6
27	Un. . . .	54	"	1596	8	9	1350	1350	der Atemexk. i.	nicht unters.
28	H.	19	Mitr. Insuff. + Sten. komp.	3131	20	21	798	1657	d. Dyspnoe	6,2 – 7,0
29	Sch. . . .	16	Ao. + Mitr. Insuff. eben komp.	1965	19	22	491	921		6,0 – 6,1
30	S.	16	Mitr. Ins. + Sten. " "	1105	24	24	614	430		5,7 – 6,2
31	Wo. . . .	22	Mitr. Ins. n. Poliarthr. komp.	1421	31	36	307	368		4,5
32	L.	21	Mitr. Sten. komp.	2026	7	10	1843	1658		(3,6 –) 5,2
33	R.	20	Mitr. Insuff. + Sten.	1658	20	21	543	798		3,1—3,5

mit dem Kroghschen Spirometer ausgeführte Messung der V.K. genüg trotz ihrer relativen Ungenauigkeit, um gleichmäßige und für späte verwertbare Angaben zu erhalten, und hat den Vorteil, überall schnel ausführbar zu sein. Nach den Untersuchungen von *Pratt*[5]) ist wenige die einmalige Bestimmung der V.K., als vielmehr eine in großen Zeit abständen vorgenommene vergleichende Messung prognostisch bedeut sam. Auch *Ziskin*[6]) erkennt nur einen bedingten Wert der Messung de V.K. zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit Herzkranker an, findet abe keinen Parallelismus zwischen V.K. und Art der Herzerkrankung. E läßt sich hier unter Zugrundelegung der Beziehung der V.K. zur Körper länge sagen, *daß in den untersuchten Fällen die Verminderung der V.K durchweg vorhanden ist, daß sie relativ gering ist bei den Aorteninsuffizien zen* (z. B. Fall 13—16), *daß sie ebenso relativ gering ist bei den Vitien, die sicl im Anschluß an eine erst vor wenigen Wochen durchgemachte Endokarditi frisch entwickelten* (z. B. Fall 25, 28, 32).

Die Frequenzsteigerung bei der einsetzenden CO_2-Überladungsdyspnö ist meist vorhanden, in wenigen Fällen wird die Atmung statt desse langsamer, aber tiefer und hält diesen Typ in allen Versuchen bei. Auf fällig ist das Verhalten der Atemtiefe. Beim Gesunden nehmen die Atem züge in der Dyspnöe nicht nur an Frequenz, sondern auch an Tiefe er heblich zu gegenüber der im Anfang eingehaltenen Mittellage. Bis zu dem Punkt, wo die CO_2-Anhäufung unerträglich wird, nehmen di Atemexkursionen um das Doppelte bis 3fache zu. Der Herzkranke stei gert, wie aus den gegebenen Zahlen hervorgeht*), seine Atemexkursione bei weitem nicht in gleicher Weise. Die Atemtiefe der dyspnoische Periode liegt in den meisten Fällen nur wenig über den Atemexkursione der Mittellage. Der Befund kommt auf die alten Anschauungen vo *Baschs*[7]) zurück, der im Tierexperiment bei experimenteller Blutüber ladung des kleinen Kreislaufs mangelnde respiratorische Dehnbarkei der Lunge (Lungenstarre), andererseits dauernde Blähung der Lung (Lungenschwellung) fand, die er aus den Folgen einer Blutüberfüllun der Lunge erklärt. Wenn auch die Versuche, mit diesen rein mechani schen Anschauungen zu einer Pathogenese der kardialen Dyspnöe z gelangen, als lange überholt angesehen werden, so wird der tierexperi mentelle Befund an sich durchaus bestätigt. Der Herzkranke ist in de meisten Fällen nicht in der Lage, nach Einsetzen der Dyspnöe sein Atemexkursionen bei in diesen Versuchen unbekannter, nach Angab von *Rubow*[8]) erhöhter, nach Angabe von *Siebeck*[9]) sowie *Barr*[10]) abe verminderter Mittellage so stark zu vergrößern wie der Gesunde. Di wiedergegebene Kurve 1 zeigt den Typ der Dyspnöeatmung beim Nor malen, wie er sich mit den Befunden *Houghs* deckt. Die anfängliche ge ringe Senkung, die keineswegs immer vorhanden ist, dürfte das Produk

*) Vgl. die Rubriken Atemexkursion „Anfang“ und „Dyspnöe“.

einer Stenoseatmung sein, für die *Siebeck*[11]) eine Vertiefung der Mittellage nachweisen konnte. Kurve 2 stellt einen bei mehreren Vitien beobachteten Atemtyp dar: Der Kranke hat sich von vornherein auf eine bis zur Grenze der V.K. gehende langsame und tiefe Atmung eingestellt, die auch unter der einsetzenden CO_2-Dyspnöe nur wenig an Frequenz und gar nicht an Tiefe zunimmt. Kurve 3 ist ein anderer Typ bei Herzkranken: Die Frequenz nimmt stark zu, die Atemtiefe kaum. Kurve 4 ist eine bei schwerdekompensierten Vitien oft beobachtete Form der Dyspnöekurve: wenige unregelmäßige Atemzüge, nach kaum einer Minute wird die CO_2-Anhäufung unerträglich.

Abb. 1.

Diesen letzteren Zeitpunkt versuchte ich durch Analyse der CO_2 zu bestimmen. Atmete der Patient die Luft aus dem Spirometer ein und wieder in dasselbe hinein aus, so wurde zur Analyse die Luft aus dem inspiratorischen Schenkel, der nach dem letzten Atemzug abgeklemmt wurde, entnommen. Man analysiert damit den CO_2-Gehalt einer Luft, die zu einem unbekannten Lungenvolumen in der Lunge mit unbekanntem CO_2-Gehalt hinzuaddiert, dort eine nicht mehr erträgliche CO_2-Spannung erzeugt. Die Analyse der Luft im expiratorischen Schenkel, die in einigen Fällen vorgenommen wurde, würde die Frage beantworten: Welcher CO_2-Gehalt herrscht in der Alveolarluft in dem Augenblick, wo die Dyspnöe unerträglich ist? Doch sind die Fehlerquellen beträchtlich. *Siebeck*[12]) zeigte, daß die dyspnoische Atmung einen schlechteren Nutzeffekt für die Ventilation mit sich bringt als die normale. *Siebeck* sowie *Bruns*[13]) fanden eine wesentlich schlechtere Durchmischung der Luft beim Herzkranken, letzterer auch bei den Emphysematikern, zu denen ein Teil der an Myodegeneratio cordis leidenden Patienten hier gehörte. Eine einheitlich zusammengesetzte Luft wird man also in keinem Fall analysieren können. Die Resultate sind in der letzten Spalte der Tabelle

wiedergegeben: *Man sieht, daß der Herzkranke schon Werte von 0,6 bis 3,5% CO_2 in der Inspirationstiefe nicht mehr zu ertragen vermag, während beim Gesunden erst Werte von 7—8% CO_2 die Grenze des Erträglichen bilden.* Das Studium der ausländischen Literatur zeigte mir, daß *Peters* und *Barr*[14]) an 5 Fällen bereits den gleichen Befund erhoben. Daß nicht CO_2-Mangel, sondern die CO_2-Anhäufung die Ursache der Dyspnoe ist, wissen wir aus Untersuchungen von *Zuntz* und *Loewy*[15]), *Speck*[16]) u. a. *Goldscheider*[17]) beschäftigt sich neuerdings mit den subjektiven Symptomen der beginnenden Dyspnöe: Prickeln im Munde und Luftröhre, Druckgefühl in der Brust; endlich Beklemmung, Schwindel, Ohrensausen. Subjektive Atemnot findet er beim Gesunden bei 6% CO_2 in der Exspirationsluft, hochgradige Dyspnöe und Zwangsatmung bei 8%. Die hier gefundenen Werte bis zur maximal erträglichen Dyspnöe überschreiten zum Teil 8% in der Inspirationsluft.

Die Werte bei Doppelversuchen am gleichen Tage stimmen meist gut überein, schlecht dagegen die Werte bei fortlaufenden Untersuchungen. Um Beispiele anzuführen, vermochten einzelne Patienten die folgenden CO_2-Werte auszuhalten:

W.	Nr. 15	am	24. III.	25. III.	26. III.	
			1,65%	4,67%	4,02%	
P.	Nr. 23	am	23. III.	24. III.	25. III.	26. III.
			2,3%	3,1%	3,24%	2,73%
Sch.	Nr. 29	am	7. III.	18. III.	22. III.	26. III.
			2,4%	4,0%	5,9%	6,1%
			2,7%		6,0	

In den meisten Fällen wird allmählich eine höhere CO_2-Toleranz erreicht, ohne daß damit etwa eine entsprechende Besserung des klinischen Befundes einherginge. Man kommt zwar schließlich bei gutem Willen des Patienten auf einen Maximalwert, über den hinaus die Möglichkeit, die CO_2-Anhäufung zu ertragen, nicht mehr zu treiben ist, aber das Aufsuchen dieses Wertes ist zu zeitraubend, um, wie es ursprünglich beabsichtigt war, durch die CO_2-Toleranz einen Einblick in die Funktionstüchtigkeit des Herzens zu gewinnen. Die Energie, mit der der Patient den Zustand der Dyspnöe erträgt, spielt eine zu große Rolle und ist nach Charakter und Stimmungslage zu verschieden. Das gleiche muß für alle die Funktionsprüfungen des Herzens gelten, die auf die Erzeugung einer CO_2-Überladung des Blutes hinauslaufen: sei es das einfache Atemanhalten, das schon *Mackenzie*[18]) benutzte, und das neuerdings von *Binet* und *Bourgeois*[19]) zu einer Herzfunktionsprüfung ausgebaut wurde, seien es Methoden, wie etwa das Zählen bei angehaltener Atmung. Man wird zwar bei der Beurteilung der Gesamtleistungsfähigkeit eines Herzkranken sehr wohl die Energie, mit der er trotz bestehender Atemnot seine Beschäftigung verrichtet, in Rechnung stellen müssen. Eine objek-

tive Ansage der Funktionstüchtigkeit des Herzmuskels wird, sofern eine solche überhaupt möglich, mit diesen Methoden jedenfalls nicht erreicht. Was zu erhalten ist, sind grobe Vergleichswerte, die im einzelnen aus der Tabelle, bei der die erreichten CO_2-Werte eingesetzt sind, hervorgehen.

Zusammenfassung.

1. Mittels des Kroghschen Spirometers wird die V.K. Herzkranker registriert. Die bekannte Verminderung der V.K. war am geringsten bei den Aorteninsuffizienzen und bei den nach kurz vorher durchgemachter Endokarditis auftretenden Vitien.

2. Erzeugt man dadurch eine CO_2-Dyspnöe, daß man (nach Herausnahme des Chlorkalkeinsatzes) im Kroghschen Spirometer den Patienten seine eigene Inspirationsluft immer erneut inspirieren läßt, so tritt neben der Steigerung der Atemfrequenz beim Gesunden eine Steigerung der Atemexkursionen auf das 2- bis 3fache auf, beim Herzkranken nimmt die Atemtiefe meist viel weniger oder nicht zu.

3. Der CO_2-Gehalt, der eben noch ertragen wurde, betrug in der Einatmungsluft analysiert beim Gesunden 7—8,5%, beim dekompensierten Herzkranken 0,6—4%.

4. Die so ermittelte CO_2-Toleranz läßt sich durch Übung steigern und ist der Willensenergie und der Stimmungslage unterworfen. Der Vergleich gibt daher nur grobe Orientierungswerte über die Leistungsfähigkeit des Herzens. Das gleiche gilt von allen den Methoden, die sich auf der Fähigkeit aufbauen, eine künstlich erzeugte CO_2-Überladung des Blutes zu ertragen.

Literatur.

[1]) *Hough*, Americ. journ. of physiol. **28**. 1911. — [2]) *Krogh*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 290. — [3]) *West*, Arch. of intern. Med. **25**. 1920. S. 306. — [4]) *Hewlett*, Heart **11**, Nr. 3. 1924. — [5]) *Pratt*, Transact. of the assoc. of Americ. physic. **37**. 1922. — [6]) *Ziskin*, Arch. of internal med. **35**. 1925. — [7]) *v. Basch*, siehe *Hofbauer*, Atmungspathologie und Therapie. Berlin 1921. — [8]) *Rubow*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1908. — [9]) *Siebeck*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**. 1909. — [10]) *Barr*, siehe *Staehelin*[18]). — [11]) *Siebeck*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. 1910. — [12]) *Siebeck*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. — [13]) *Bruns*, Med. Klinik 1910, Nr. 39. — [14]) *Peters* und *Barr*, Americ. joun. of physiol. **54**. 1920. — [15]) *Zuntz* und *Loewy*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897, S. 379. — [16]) *Speck*, siehe *Zuntz* und *Loewy*[15]). — [17]) *Goldscheider*, Med. Klinik 1926, Nr. 7. — [18]) *Mackenzie*, zitiert nach *Staehelin*. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 1 u. 2. — [19]) *Binet* und *Bourgeois*, Presse méd. 1920.

(Aus der hospital-therapeutischen Klinik der Universität zu Tomsk [Sibirien].)

Über ein neues Probefrühstück.

Von
Prof. N. J. Leporsky, Woronesch.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Oktober 1926.)

Bekannt ist die große Bedeutung, welche eine richtige und genaue Methode in der klinischen Anwendung bei funktioneller Untersuchung eines Organs eines Tierorganismus hat. Bei jeder klinischen Untersuchung einer Funktion eines Organs ist es notwendig, eine solche Methode anzuwenden, die vom physiologischen Standpunkte tüchtig begründet, einfach, zugänglich und leicht zu handhaben sei und zugleich die besten Kenntnisse vom Zustande des betreffenden Organs gebe. Was im einzelnen die Untersuchung der Sekretion des Menschenmagens betrifft, so ist die Unzulänglichkeit der Methode der Untersuchung der Sekretion des Menschenmagens sowohl bei gesundem, als auch bei pathologischem Zustande schon längst und von vielen anerkannt worden; und es unterliegt keinem Zweifel, daß das übliche Verfahren einmaliger Untersuchung der Sekretionsfähigkeit des Magens mittels des Boas-Ewaldschen Probefrühstücks von der so vollkommenen, genauen und einfachen physiologischen Methode der Untersuchung der Tiermagensekretion, die von Prof. *J. P. Pavlov* in seiner Methode des kleinen Magens gegeben war, sehr fern absteht und mit dieser nicht verglichen werden darf. Sogar eine vorläufig partielle und unvollkommene Annäherung der klinischen Methode der Untersuchung der Magensekretion zu jener physiologischen Methode ist notwendig, wenn man die Pathologie der Sekretionsstörungen des Menschenmagens erkennen will, sie ist ein vorläufig in vollem Maße noch unerreichbares Ziel des Strebens eine klinische Methode zu finden, die ebenso vollkommen, wie diejenige des kleinen Magens sei.

Man könnte diejenigen Forderungen von einem Probefrühstücke, die früher von vielen geäußert und präzis von *Mintz* formuliert worden waren vollauf billigen. Diese Forderungen sind folgende: 1) Das Probefrüh-

stück muß homogen sein; 2) es muß möglichst stark die Sekretionsarbeit des Magens erregen; 3) diese Erregung darf nicht von der psychischen Tätigkeit abhängen, d. h. es muß für das chemische Stadium berechnet sein; 4) es muß die Möglichkeit geben, die Menge des Magensaftes und seine Acidität zu bestimmen; 5) es muß möglichst wenig Eiweiß enthalten; 6) es muß leicht und ohne Rest aus dem Magen ausgepumpt werden; 7) es muß mit seinen Bestandteilen und seinem Umfang sehr wenig auf die Bewegungsfähigkeit einwirken; 8) es muß als ein üblicher Erreger frei von allen fremden Zusätzen sein, da diese Zusätze bei der Kompliziertheit des Sekretionsmechanismus die Analyse der gewonnenen Resultate nicht vereinfachen, sondern erschweren können.

Ich wage zu glauben, daß allen diesen Forderungen das Probefrühstück genügt, welches von mir vorgeschlagen und schon im Jahre 1918 in klinische Praxis eingeführt worden war. Ich habe im Sinne das Probefrühstück, das aus Kohlsaft besteht. Im weiteren gebe ich experimentelle Gründe für Anwendung des Kohlsaftes als Probefrühstücks an. Im Laboratorium des Akademikers *J. P. Pavlov* wurden von mir[1]) folgende Sätze bei Tierversuchen festgestellt: 1) Alles Gemüse besitzt die Fähigkeit, die Tätigkeit der Pepsindrüsen stark zu erregen und übertrifft in dieser Beziehung nach der Kraft seiner Wirkung sogar einen solchen Erreger, wie Liebigs Extrakt in 3,3 proz. und 5 proz. Lösungen; 2) der Gemüsesaft und die daraus vorbereiteten Suppen dienen als *starke chemische* Erreger der Pepsindrüsen, und 3) die Dauer der Sekretion des Magensaftes bei Gemüse beträgt 2—3 Stunden; die reichlichste Sekretion erfolgt meistenteils am Ende der 1. Stunde. Die weitere Anwendung des Gemüsesaftes und im einzelnen des Kohlsaftes in der Klinik hat gezeigt, daß dieser Saft dieselbe Wirkung auch auf den Menschen ausübt. Klinische Untersuchung an einer Reihe von Fällen ließ mich[2]) zu folgenden Schlüssen kommen: 1) Der Kohlsaft ist ebenso starker chemischer Erreger der Magensekretion bei dem Menschen, wie in Tierversuchen. 2) Sowohl die absolute Menge des Magensaftes, als auch die Schnelligkeit der Sekretion bei dem Kohlsafte sind größer als dienigen bei dem Probefrühstück von *Boas-Ewald;* 3) die Dauer der Sekretion des Menschenmagens beim Kohlsafte beträgt 1—2 Stunden. Auf Grund dieser experimentellen und klinischen Resultate ist von mir ein Satz schon recht angewandter Bedeutung in derselben Arbeit ausgesprochen, daß ,,der Kohlsaft als Probefrühstück angewandt werden kann: und da dieser Saft ein chemischer Erreger

[1]) *N. J. Leporsky*, Das Gemüse und die Tätigkeit der Pepsindrüsen. Tomsk 1917 (russisch).

[2]) *N. J. Leporsky*, Der Kohlsaft als Erreger der Magensekretion beim Menschen. 1919. Handschrift (russisch).

ist, kann er in der Klinik vorzugsweise für Erforschung des humorellen, chemischen Stadiums der Sekretion des Menschenmagens mit großem Erfolg benutzt werden". Demgemäß wird von uns der Kohlsaft schon 7 Jahre in der von mir geleiteten Klinik als Probefrühstück angewandt und gibt immer wertvolle Kenntnisse über die Sekretionstätigkeit des Menschenmagens. In dieser Arbeit will ich vorzugsweise die methodische Seite der Anwendung des Kohlsaftes als Probefrühstück berühren wie diese Verwendung auf Grund einer ganzen Reihe von Versuchen und Strebungen einen Ausdruck in derjenigen bestimmten Form gefunden hat die jetzt in der Klinik als eine bestimmte Methode der klinischen Untersuchung der Sekretionstätigkeit des Menschenmagens angewandt wird.

Man nimmt einen weißen Kohlkopf, reinigt ihn von oberen Blättern, dann wird der Kohl durch eine Kotelettenmaschine durchgelassen. Ein Teil des Saftes fließt schon bei diesem Durchlassen hinaus, und der andere größte Teil wird durch ein leinenes Handtuch oder besser mit Hilfe einer Presse gewonnen. Je nach der Kohlsorte bekommt man einen größeren oder geringeren Ausfluß des Saftes. Der gewonnene Saft wird eine kurze Zeit gesotten, damit das Eiweiß sich setze, und in üblicher Weise filtriert. So bekommt man eine Flüssigkeit, die fast ganz klar, von schwach grünlicher Farbe und süßlichem Geschmack ist, schwachen Kohlgeruch, neutrale Reaktion gegen Lackmus und spezifisches Gewicht 1007 hat, und beim Bewahren und Stehen keinen Bodensatz gibt. 200,0 ccm der auf diese Weise vorbereiteten Flüssigkeit — des Kohlsaftes — dienen als Probefrühstück. Bei Untersuchung des Kohlsaftes des Probefrühstücks auf Eiweiß nach *Esbach* findet man nur äußerst geringe Spuren von Eiweiß. Da der Kohlsaft ein chemischer Erreger ist und als Probefrühstück speziell für Erforschung des chemischen oder humorellen Stadiums der Sekretion bestimmt ist, so wurden alle Mittel angewandt, um alles zu vermeiden, was auf dem psychischen Wege die Resultate der Untersuchung beeinflussen konnte. Um einen Einfluß auf die Resultate der Untersuchung des reflektiven Stadiums (der „Psychik") zu beseitigen, muß man die Untersuchung in einem besonderen Zimmer machen, das Probefrühstück aber so einführen, daß der Kranke nicht wisse, was ihm in den Magen eingeführt wird. Die letzte Bedingung wurde leicht erfüllt: das Kohlfrühstück zieht auf sich wenig Aufmerksamkeit mit seinem Aussehen und Farbe, da es mehr an Wasser erinnert, und Kohlgeruch ist so unbedeutend, daß der zu Untersuchende gewöhnlich nicht rasch raten kann, was ihm eingeführt wird; außerdem wurde das Probefrühstück von dem Kranken nicht ausgetrunken, sondern auf dem Syphonwege mit Hilfe einer Sonde in den Magen eingesogen. Bei unseren Untersuchungen benutzten wir die Sonde *Einhorns*[1]). Der Gebrauch

[1]) *Einhorn*, Berlin. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12.

dieser Sonde bei der Untersuchung mittels unseres Probefrühstückes erleichterte uns bedeutend die Anwendung des sog. „verweilenden“ Verfahrens der Untersuchung, dessen Gebrauch uns für die von uns gestellten Ziele notwendig zu sein schien. Eben deswegen ist von mir die Methode der verweilenden Untersuchung so verändert, daß man in einer Zeitperiode der Untersuchung den reinen Magensaft bekommen und auf diese Weise die absolute Quantität des Saftes bestimmen könne. Aber man kann das nur in dem Falle erreichen, wenn man den Erreger eine bestimmte Zeit wirken und die reichlichste Drüsensekretion verursachen läßt, und dann in einem gewissen Momente den ganzen Mageninhalt entfernt, um weiter nur mit dem Magensafte zu tun zu haben. Bei dieser Veränderung der verweilenden Untersuchung war es notwendig, zwei wesentlich wichtige Fragen zu beantworten: 1. Wann tritt die stärkste Wirkung auf die Sekretion bei Einführung unseres Probefrühstücks ein, d. h. wann und um welche Zeit entwickelt sich der Vorgang der Erregung in der Tätigkeit der Magendrüsen unter dem Einflusse des Erregers (des Kohlfrühstücks), und 2. verändert sich der Sekretionsgang selbst, wenn man nach Ablauf einer bestimmten Wirkungszeit den Erreger entfernt. Über den ersten Punkt muß folgendes gesagt werden. In unseren Tierversuchen haben wir sehen können, daß fast bei allen Gemüsesäften, darunter auch dem Kohlsafte die größte Sekretion schon nach 30 Minuten eintritt, und die ganze Magensekretion im Laufe 1—$1/_2$ Stunden fast gänzlich geendet wird. Daraus folgt natürlich, daß 30 Minuten annähernd die Zeitperiode bilden, in welcher der Kohlsaft die stärkste Wirkung ausüben kann, nachdem er die Sekretion hervorgerufen hatte. Diese Erscheinung ist sehr leicht zu verstehen, wenn man sich erinnert, daß der Kohlsaft (bzw. das Kohlfrühstück) eine Flüssigkeit von neutraler Reaktion ist, alle neutralen Flüssigkeiten aber außerordentlich schnell (nach 15—30 Minuten) den Magen verlassen, indem sie durch den Pförtner in den Darm eintreten. Wie man aus Arbeiten von *L. A. Orbeli* und *G. P. Chosrojev*[1]) ersieht, verlassen z. B. die Milch und das Liebigsche Extrakt den Magen und gehen durch den Pförtnerteil in einigen Minuten (3—15) hin; nach Angaben von *Serdükow*[2]) bleiben im Magen von 200,0 ccm Wasser nach 15 Minuten nur 37,4 ccm, beim Eingießen von Soda aber nur 18,0 ccm; daß neutrale und Laugeflüssigkeiten sehr rasch aus dem Magen in den Darm hinausgehen, ist auch von *Hirsch*[3]) festgestellt worden. Diesen experimentellen Beobachtungen entspricht auch die

---

[1]) *L. A. Orbeli* und *G. P. Chosrojev*, Arch. d. biol. Wiss. **19**. Petrograd 1915 (russisch).

[2]) *Serdükov*, Eine der wesentlichen Bedingungen des Überganges der Speise aus dem Magen in den Darm. Diss. St. Petersburg 1899 (russisch).

[3]) *A. Hirsch*, Zentralbl. f. Kl. 1893.

Beobachtung der Schnelligkeit des Durchgehens neutraler Flüssigkeiten aus dem Menschenmagen: nach *Boas* verlassen die Flüssigkeiten den Magen sehr schnell — 400,0 ccm schon im Laufe von 25—30 Minuten! Da unser Probefrühstück aus der Flüssigkeit von neutraler Reaktion besteht, so kann man mit Wahrscheinlichkeit voraussetzen, daß es dem Kohlsafte nach 25 Minuten gelingt, aus dem Magen in den Darm durch den Pförtner entsprechend den von uns oben angegebenen Ergebnissen hindurchzugehen. Da weiter aus zahlreichen Versuchen, die im Laboratorium von *J. P. Pavlov* gemacht worden waren, bekannt ist, daß „der Pförtner jene Abteilung der Verdauungsröhre bildet, woher die chemischen Erreger der Magenabteilung ihre stärkste Wirkung ausüben" (*B. P. Babkin*[1]), und da unser Erreger (das Kohlfrühstück) ein chemischer Erreger ist, so kann man nicht umhin, den einzigen Schluß zu ziehen, daß die Zeit des Durchgehens des Kohlfrühstücks durch den Pförtner zugleich diejenige Periode ist, in welcher der Kohlsaft die stärkste Wirkung jenes Apparates hervorruft, der im Pförtner sich befindet und mit dessen Erreger das chemische Stadium der Verdauung verbunden ist. Daraus folgt natürlich auch die Antwort auf die erste oben von uns gestellte Frage: für die Entwicklung der stärksten Wirkung des Kohlfrühstücks, für die volle Offenbarung seines Einflusses auf den Pförtner ist eine Zeitperiode nötig, die für sein Durchgehen durch den Pförtner notwendig ist, d. h. die Zeitperiode von annähernd 15—25 Minuten (als für eine Flüssigkeit von neutraler Reaktion). Wenn aber die Periode, die für die Offenbarung der Wirkung des Kohlsaftes (bzw. des Kohlfrühstücks) auf den Sekretionsapparat des Magens so lange dauert, könnte sein weiteres Verbleiben im Magen nichts Neues zu der Arbeit der Magendrüsen beitragen, da es zugleich unsere verweilende Untersuchung der Arbeit des Menschenmagens hinderte. Darum nahmen wir an, daß, wenn der Kohlsaft als chemischer Erreger in der Zeitperiode, wo er den ganzen Pförtner durchgeht, d. h. im Laufe von 15—25 Minuten, seine stärkste Wirkung ausüben kann, seine weitere Anwesenheit oder Abwesenheit den Sekretionsgang nicht verändern muß, und daß der Erregungsvorgang, der sich im Gange einer bestimmten Sekretionskurve offenbart, sich notwendig in gleicher Weise entwickeln wird, unabhängig davon, ob der Kohlsaft im Magen bleibt oder nach jener Zeit (25 Minuten) entfernt wird, in der er seine stärkste Wirkung entfaltet hatte. Eine experimentelle Nachprobe dieser Annahme beweist am besten ihre Richtigkeit.

Diese Nachprobe wurde am Hunde „Mamussik" gemacht, welcher eine Fistel des kleinen Magens nach *J. P. Pavlovs* Methode und eine

[1]) *B. P. Babkin*, Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. St. Petersburg 1915 (russisch).

istel des großen Magens hatte. In einem Falle wurde der Kohlsaft — 00,0 ccm — durch die Fistel des großen Magens eingegossen und blieb lort die ganze Zeit der Sekretion hindurch, den Gang der Sekretion ber verfolgten wir an der Arbeit des kleinen Magens; im anderen Falle ossen wir dieselbe Quantität des Kohlsaftes auch durch die Fistel les großen Magens ein, aber nach 25 Minuten entfernten wir den ganzen nhalt des großen Magens, indem wir den Gang der Sekretion an dem solierten kleinen Magen sowohl während der Anwesenheit des Kohlsaftes im großen Magen, als auch nach seiner Entfernung aus demelben beobachteten. Folgende Zahlen der Versuche illustrieren die Resultate, welche dabei bekommen waren.

Der Hund „Mamussik". Versuch am 22. I. 1919. Der Hund wurde n ein Gestell um 9 Uhr 50 Min. gestellt, um 11 Uhr 50 Min. sondert ich Schleim von Laugereaktion aus dem großen und kleinen Magen b; um 12,05 wurden 200,0 ccm gekochten Kohlsaftes durch die Fistel les großen Magens eingegossen.

12,20	1,2—1,2	die latente Periode
12,35	5,2—4,0	9 Min.
12,50	7,0—1,8	*7,4*; Acidit. 0,438%
1,05	7,4—0,4	verdauende Kraft 4,0 m. m. n. Mett.
1,20	7,6—0,2	
1,35	7,7—0,1	*0,3*
1,50	7,7—0,0	
2,05	7,7—0,0	

Beim Verbleiben des Kohlsaftes im großen Magen während der ganzen Sekretionsperiode sonderten sich im Laufe einer Stunde 7,4 ccm Magensaft, im Laufe von 2 Stunden 0,3, im allgemeinen im Laufe von 2 Stunden 7,7 ccm Magensaft ab.

Der Versuch am 23. I. 1919. Der Hund wurde um 10 Uhr in ein Gestell gestellt. Um 12 Uhr 30 Min. sondert sich Schleim von Laugereaktion aus dem Magen ab. Um 12 Uhr 50 Min. wurden 200,0 ccm Kohlensaft von neutraler Reaktion, t° 20°, in den großen Magen eingegossen.

1,05	0,0—0,0	die latente Periode
1,20	0,0—4,6	14 Min.
1,35	5,3—0,7	*6,0* (um 1 Uhr 15 Min. wurde der ganze Inhalt
1,50	6,0—0,7	des großen Magens — 100,0 ccm — entfernt).
2,05	6,6—0,6	
2,20	6,9—0,3	*1,0*
2,35	7,0—0,1	
2,50	7,0—0,0	

Wie man aus diesem Versuche ersieht, hat die Entfernung des ganzen Inhaltes des großen Magens nach 25 Minuten seit Eingießen

weder quantitativ noch qualitativ den Gang der Sekretion des kleinen Magens verändert, und die Sekretion gab folgende Zahlen: in der ersten Stunde 6 ccm, in der zweiten 1,0 ccm, im allgemeinen im Laufe von 2 Stunden 7,0 ccm. Den Sekretionsgang des kleinen Magens während Verbleibens des Kohlfrühstücks im großen Magen und nach Ablauf von 25 Minuten seit seiner Entfernung kann man auf den Kurven der Abb. 1 sehen. Auf dieser Abbildung ist die Quantität des Magensaftes des kleinen Magens nach Viertelstunden bezeichnet, die ununterbrochene Kurve bedeutet den Sekretionsgang während Verbleibens des Probefrühstücks im großen Magen, die punktierte nach Ablauf von 25 Minuten seit seiner Entfernung die Fistel des großen Magens.

Abb. 1. Gang der Sekretion des Magensaftes beim Hunde „Mamussik" beim Kohlfrühstücke (kleiner Magen).
——— Beim Verbleiben des Kohlsaftes im Magen.
– – – Bei Entfernung des Kohlsaftes durch Fistel des großen Magens, 25 Min. nach seiner Einführung.

Wie es aus diesen Kurven zu ersehen ist, zeigt der Sekretionsgang weder quantitativ noch qualitativ einen wesentlichen Unterschied, ob unser flüssiges Probefrühstück im Magen bleibt oder daraus entfernt wird, nachdem es im Laufe von 25 Minuten durch den Pförtner in den Darm getreten war. Darum soll man auf die zweite oben gestellte Frage (Punkt 2) antworten, daß bei der Form und der Veränderung der verweilenden Untersuchung des Magens, welche von uns angewandt wurde, der Gang der Sekretion bei Entfernung des Erregers (des Kohlfrühstücks) nach 25 Minuten sich weder quantitativ noch qualitativ im Vergleiche damit, wenn dieser Erreger die ganze Zeit im Magen bliebe, verändert.

Eine analoge Beobachtung der Nachwirkung eines Erregers auf den Pförtner kann man in Versuchen von *Sawitsch* und *Seljonyj*[1]) finden. Diese Autoren verfuhren folgenderweise, um die Rolle des Pförtnergebiets bei der Entstehung des Reflexes auf den fundalen Teil bei chemischen Erregern zu erforschen. 5 proz. Liebigscher Extrakt wurde von ihnen in den isolierten Pförtner eingeführt, die Absonderung des Magensaftes an der Absonderung aus der Fistel des großen Magens beobachtet. Bei dieser Stellung des Versuchs fand man folgendes: vor der Einführung der 5 proz. Lösung des Liebigschen Extraktes sonderten sich

[1]) *Sawitsch* und *Seljonyj*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **150**. 1913.

aus der Fistel des großen Magens im Laufe von 15 Minuten 3,5 ccm ab; als die 5proz. Lösung des Liebigschen Extraktes in den Pförtner eingeführt war, sonderten sich nach 15 Minuten 5,5 ccm ab; im Laufe der folgenden 15 Minuten 23,0 ccm; darauf wurde das Liebigsche Extrakt aus dem Pförtnergebiet entfernt, aber die Sekretion dauerte fort, und im Laufe von 15 Minuten nach der Entfernung des Extraktes sonderten sich wieder aus dem großen Magen 16,0 ccm ab. Dasselbe Resultat wurde bei derselben Stellung des Versuchs und bei Einführung 7proz. Lösung NaCl und 2,25 proz. Sodalösung bekommen; im letzten Falle sonderten sich beim Eingießen des Soda in den Pförtner aus dem großen Magen 13,0 ccm des Magensaftes im Laufe von 30 Minuten ab; nach Entfernung des Soda dauerte die Sekretion, und im Laufe von 30 Minuten sonderten sich wieder 10,5 ccm ab.

Sowohl die Resultate der experimentellen Untersuchungen, als auch theoretische Betrachtungen auf Grund der Literaturangaben geben uns Anlaß zu sagen, daß die veränderte Form der verweilenden Methode, die von uns angewandt wird und deren Wesen darin besteht, daß wir, nachdem wir hatten den Erreger, das Kohlfrühstück, beim Passieren des Pförtners im Laufe von 25 Minuten seine Wirkung ausüben und die Sekretion hervorrufen lassen, nach Ablauf dieser Periode den ganzen Mageninhalt entfernen, um weiter mit dem reinen Magensaft zu tun zu haben, daß diese veränderte Form sich auf genauen, physiologischen Tatsachen gründet, und daß der Gang der Magensekretion dabei derselbe bleibt, ohne eine wesentliche Veränderung zu erleiden, wie in dem Falle, wenn der Erreger während der ganzen Untersuchung im Magen bleibt.

Bei dieser Veränderung des verweilenden Verfahrens nimmt der ganze Gang der Magenuntersuchung folgende Gestalt an. Nach der Einführung der Sonde überzeugen wir uns davon, ob der Magen ganz leer ist, oder nüchtern eine gewisse Quantität der Flüssigkeit enthält; in diesem Falle wurde der Inhalt aus dem Magen ausgepumpt und einer chemischen Untersuchung unterzogen. Danach, wie es schon früher war, ohne die Sonde herauszunehmen, wurde unser Probefrühstück mittels dieser auf dem Siphonwege eingeführt; 10 Minuten nach der Einführung des Frühstücks in den Magen wurde ein Teil des Mageninhalts mit einer Spritze von 10 g ausgepumpt, und nach Ablauf von 25 Minuten vom Anfange der Einführung des Frühstücks wurde auch der ganze Mageninhalt entfernt. Auf diesem Wege erreichten wir, daß wir den ganzen Mageninhalt entfernten, der aus dem größten Teile des Magensaftes und einem Teile des Probefrühstücks bestehen konnte. Aber wenn wir im weiteren den Mageninhalt nach je 15 Minuten bis zum Ende der Sekretion entfernen, haben wir bei unserer Methode schon mit dem reinen Magensaft zu tun, wobei wir wieder bei

jedem Auspumpen nach 15 Minuten den ganzen Mageninhalt entfernen. Wir glaubten, daß die Sekretion dann zu Ende ist, wenn wir bei zweimaligem Auspumpen nach je 15 Minuten beide Male keinen Mageninhalt bekamen. Bei dieser Methode der verweilenden Untersuchung können wir in jedem einzelnen Falle bestimmen: die latente Periode (nach Vorhandensein oder Fehlen der freien HCl in der ersten Probeportion nach 10 Minuten), die Quantität des Magensaftes in der Zeitperiode von 25 Minuten nach der Entfernung des ganzen Mageninhalts bis zum Ende der ganzen Sekretionsperiode, den Gang der Sekretion (nach der Quantität der freien HCl) in jeder einzelnen Portion nach je 15 Minuten, die Dauer der ganzen Sekretionsperiode in jedem einzelnen Falle. Es ist leicht, zu sehen, daß bei der Bestimmung dieser Tatsachen nur die kurze Zeitperiode von 15 Minuten während der ganzen Sekretionsperiode unserer genauen Rechnung entschlüpft. Denn die ersten 10 Minuten unserer Untersuchung fallen auf die latente Sekretionsperiode, wo diese entweder ganz fehlt oder noch ganz unbedeutend ist (vgl. unsere Tierversuche mit dem Kohlfrühstück); wenn wir aber nach Ablauf von 25 Minuten und nach Entfernung des Inhaltes den Inhalt nach je 15 Minuten auspumpen und ihn dadurch in den Darm nicht übergehen lassen, können wir die ganze absolute Quantität des Mageninhaltes, d. h. des Magensaftes in der Zeitperiode nach Ablauf von 25 Minuten seit Einführung des Frühstücks bis zum Ende der Sekretion bestimmen, und unbestimmbar bleibt nur die Quantität, die sich im Laufe von 10—25 Minuten der Untersuchungsperiode ausgesondert und mit dem Probefrühstück vermischt hat. Aber auf Grund der oben angeführten experimentellen Tatsachen ist es zu glauben, daß diese Quantität in ihrem größeren Teile aus dem Magensafte und in kleinerem aus dem Probefrühstück besteht. Bei unseren Untersuchungen wurde diese Quantität in der Zeitperiode von 10—25 Minuten bei der Beurteilung der Bruttoquantität des auf das Probefrühstück ausgesonderten Magensaftes nicht berücksichtigt. Außerdem, da die Dauer der ganzen Sekretionsperiode und die absolute Quantität des Magensaftes während dieser Periode (mit Abzug der Quantität, die während 15 Minuten unbestimmbar bleibt) bekannt sind, wird es möglich, die Intensivität der Sekretion zu bestimmen, indem man die Sekretionsgröße durch die Zeitgröße dividiert und stündige Sekretionsstärke für jeden Einzelfall berechnet.

Endlich kann man nach der Quantität, die nach 25 Minuten aus dem Magen ausgepumpt wurde, freilich mittelbar über die entleerende und mittelbar auch über die Bewegungsfähigkeit des Magens und im einzelnen des Pförtners urteilen.

Nach Beendigung der Sekretion wurden allgemeine Acidität mit Hilfe des Phenolphthaleins, freie HCl mit Dimethylamidobenzol, ver-

lauende Kraft nach Mett und sehr häufig Trypsin in jeder gewonnenen Portion des Mageninhaltes bestimmt; es wurden auch pathologische Zusätze, wenn man diese fand: Schleim, Blut, Galle usw. angemerkt.

Bei diesem Untersuchungsverfahren, wie wir es oben beschrieben haben, stellt sich der Sekretionsgang in folgender Form dar. Als Beispiel will ich einen von vielen Fällen solcher Untersuchungen anführen, wo alle Tatsachen in Tab. 1 angegeben sind. Diese Tabelle ist auch ein schematisches Beispiel, nach welchem die Magenuntersuchung von uns in der veränderten verweilenden Weise gemacht wird, die an allen Kranken der von mir geleiteten Klinik angewandt wird.

Kohlprobefrühstück, 200,0 ccm, mit der Sonde eingeführt. Untersuchung am 15. XI. 1920.

Zeit	Quantität des gewonnenen Magensaftes in ccm	Allgemeine Acidität in kub. NaON	Freie HC 1	Verdauende Kraft in m. m. n. Mett.	Bemerkung
nüchtern	0	—	—	—	
10 Min.	10	14	0	0	Schleim
25 „	70	42	19	3	Alles entfernt
40 „	25	68	44	4	Desgl.
55 „	30	90	86	6	„
70 „	10	46	36	3	„
85 „	0	—	—	—	„
100 „	0	—	—	—	

Diese Tabelle bezieht sich auf den Fall, wo bei dem Kranken Gastritis chronica in leichtem Grade konstatiert war; die Untersuchung nach *Boas-Ewald* gab maximum der allgemeinen Acidität 30 und der freien 10. Aus der Tabelle ersieht man, daß die ganze Sekretionsperiode 1 St. 10 Min. dauerte, die latente Periode, nach dem Vorhandensein der freien HCl bestimmt, über 10 Minuten, der Sekretionsgang schnell war; die Zahlen der freien HCl weisen auf Superaciditas hin: die allgemeine Quantität des Magensaftes in der Zeitperiode nach 25 Minuten (wo der ganze Mageninhalt entfernt war) bis zum Ende der Sekretion (also während 45 Minuten) beträgt 65 ccm, die stündliche Menge beträgt 84 ccm. Die Absonderungsschnelligkeit soll auf Grund der Quantität der freien HCl als erhöht bezeichnet werden (86 ccm $^1/_{10}$ n. NaOH). Daraus ist zu schließen, daß es sich in diesem Falle um Superaciditas humoralis handelt, die Untersuchung mit dem Frühstücke von *Boas-Ewald* aber sogar auf Vorhandensein der Subaciditas hinwies.

Nach der Methode der Untersuchung der Magensekretion mit unserem Kohlfrühstück, welche hier von uns beschrieben ist, ist eine lange Reihe klinischer Beobachtungen gemacht worden, welche sich

auf Sekretionsstörungen bei verschiedenartigen Magenkrankheiten be
ziehen[1]). Ich will hier nur eine wesentliche Zusammenstellung unsere
Beobachtungen und ihrer Ergebnisse machen. Da unser Probefrühstück
die wichtigste Bedeutung für die Erforschung des chemischen ode
humorellen Stadiums hat, so beziehen sich diese Beobachtungen nu
auf dieses Stadium verschiedener Störungen der Magensekretion.

Da in jedem einzelnen Falle der Magenerkrankungen eine Unter
suchung von uns gemacht wurde, an einem Tage nach der verweilender
Methode mit dem Probefrühstück von *Boas-Ewald* und am anderen
mit unserem Probefrühstück, so war es möglich, festzustellen, welches
Stadium der Verdauung, das reflektive oder das chemische, mehr be-
schädigt ist und größere Abweichungen von der Norm gibt, oder beide
Stadien von der Krankheit getroffen sind. Auf Grund der Ergebnisse
der Untersuchung mit dem Boas-Ewaldschen Probefrühstück stellten
wir Diagnose einer Sekretionsstörung bei in pathologisch-anatomischer
Hinsicht verschiedenen Erkrankungen nach der üblichen diagnostischen
Nomenklatur fest. Ich will es durch Beispiele erläutern. Wenn bei dem
Boas-Ewaldschen Probefrühstück normale Zahlen der freien HCl ge-
funden wurden, bei unserem Probefrühstück aber die Acidität be-
deutend größere Zahlen gab, bezeichnen wir eine solche Störung als
Superaciditas humoralis; wenn umgekehrt unser Probefrühstück kleinere
Zahlen als das Boas-Ewaldsche, doch in Normalgrenzen, d. h. in ge-
wöhnlichen Grenzen 0,12—0,18% HCl gab, bezeichnen wir eine solche
Störung als Superaciditas psychogena s. neurosa; wenn sowohl das
Boas-Ewaldsche Probefrühstück, als auch das unsrige Zahlen für HCl
gab, die die Norm übertreffen, bezeichnen wir diese Sekretionsstörung
als Superaciditas totalis. Dementsprechend teilen wir alle Typen der
Sekretionsstörungen: Achylia, Subaciditas, Superaciditas, Hypersecretio
und Hypersecretio cum superaciditate je in 3 Unterarten: neurosa,
humoralis und totalis, je nachdem, wo die Sekretionsstörung im ner-
vösen oder reflektiven (neurosa), im chemischen (humoralis) oder
endlich in beiden Stadien zugleich (totalis) den höchsten Grad erreicht.
Wie unsere zahlreichen Beobachtungen gezeigt haben, findet man ein
solches Auseinandergehen in Erkrankung eines Stadiums, eine ge-
sonderte Erkrankung in funktioneller Hinsicht sehr selten. Da ist
ein Beispiel von solchem Auseinandergehen. Die Kranke M. B., 50 Jahre
alt; klinische Diagnose: Arterio sclerosis, Gastritis chronica.

Die Zahlen, die sich auf das chemische Stadium in diesem Falle
beziehen, sind schon oben angegeben (S. 479). Wenn man die Zahlen
der freien HCl bei Probefrühstücken von *Boas-Ewald* und bei dem
unseren vergleicht, kann man den Unterschied der Quantität der

[1]) Der größte Teil (gegen 100 Fälle) diente als Material für die Arbeit von
Dr. *J. Jak. Mikelsohn.*

Das Boas-Ewaldsche Probefrühstück 14. XI. 1920.

Zeit	Quantität des Magensaftes	Allgemeine Acidität	Die freie HCl	Die verdauende Kraft
Nüchtern	10	12	0	—
10 Min.	10	7	0	—
20 „	10	8	0	—
40 „	24	15	4	2
55 „	35	25	5	4
70 „	28	30	10	4
85 „	10	25	6	3
100 „	8	25	10	2
115 „	5	25	5	—
130 „	3	20	5	—
145 „	0	—	—	—
160 „	0	—	—	—

reien HCl nicht außer acht lassen: Beim Boas-Ewaldschen Probefrühtück ist das Maximum 10,0 ccm NaOH (0,036%), bei unserem 36,0 ccm (0,313%), d. h. 10mal größer. Darum bezeichnen wir die ier beobachtete funktionelle Sekretionsstörung als Superaciditis humoalis, während hinsichtlich des reflektiven Stadiums sogar Subaciditas eobachtet wird. Man kann also mittels unseres Probefrühstücks, das on der Psychik unabhängig ist, sowohl den Typus der Sekretionstörung, als auch ihre Art bei einer Magenerkrankung genauer festtellen. Besonders deutlich tritt das in Achyliefällen hervor. Wie nsere Beobachtungen gezeigt haben, kann man bei diesem Zustande 3 Arten von Sekretionsstörungen beobachten: 1. Achyliefälle, wo man eim Boas-Ewaldschen Probefrühstück keine freie HCl, beim Kohlrühstück aber entweder geringere oder normale Zahlen der freien HCl findet (Achylia neurosa); 2. Fälle, wo bei dem Boas-Ewaldschen Probefrühstück die Quantität HCl fast normal oder niedriger ist und eim Kohlfrühstück HCl fehlt (Achylia humoralis); diese Fälle kommen ehr selten vor; 3. Achyliefälle, wo bei beiden Probefrühstücken HCl ganz fehlt (Achylia totalis).

Nicht nur für die Bestimmung des Typus und der Art der Sekretionsstörung, sondern auch für die Beurteilung der quantiativen Verhältnisse im Falle einer Sekretionsstörung bekommen wir beim Kohlfrühstück sehr wertvolles diagnostisches Material. Ich führe hier 2 Beispiele dafür an. Kranke Männer: N. K., 49 Jahre alt, und S. G., 33 Jahre alt; klinische Diagnose in beilen Fällen: Gastritis chron. Die Untersuchung der Sekretionsunktion mittels unseres Probefrühstücks hat folgendes gezeigt (s. die Tabelle).

Der 1. Fall N. K., ein Mann, 49 Jahre alt; Kohlfrühstück 15. VI. 1920.

Zeit	Quantität des Magensaftes in ccm	Allgemeine Acidität	Freie HCl	Verdauende Kraft	Bemerkungen
Nüchtern	30	55	40	—	Schleim
10 Min.	10	60	38	4	
25 „	57	70	64	5	Schleim, Leuko-
40 „	140	90	75	5	cyten, Blutrin-
55 „	34	75	50	4	den, Epithel,
70 „	14	29	22	4	Erythrocyten.
85 „	4	16	10	3	
100 „	2	12	5	—	
115 „	0	—	—	—	

Im allgemeinen während 1 St. 15 Min. 194.

Der 2. Fall S. G., ein Mann 33 Jahre alt; Kohlfrühstück 15. XI. 1920.

Zeit	Quantität des Magensaftes in ccm	Allgemeine Acidität	Freie HCl	Verdauende Kraft	Bemerkungen
Nüchtern	6	35	5	—	
10 Min.	12	30	22	—	Schleim in großer
25 „	170	64	54	6	Menge, Leukocy-
40 „	45	90	82	6	ten in bedeuten-
55 „	25	84	74	4	der Menge bis 8
70 „	15	64	50	5	bis 10 im Ge-
85 „	30	55	45	4	sichtsfelde, Ery-
100 „	12	40	35	3	throcyten bis 10
115 „	15	35	30	—	im Gesichtsfelde,
130 „	32	35	28	—	epitheliale Zellen.
145 „	8	30	20	—	
160 „	10	35	28	—	
175 „	20	30	25	4	
190 „	15	25	15	—	
205 „	30	30	25	—	
220 „	25	30	25	6	
235 „	25	30	25	4	
250 „	10	48	40	—	
265 „	20	50	42	5	
280 „	25	45	40	5	
295 „	10	45	35	—	
310 „	20	45	40	—	

Im allgemeinen während 4 St. 45 Min. 392.

Im 2. Falle konnte die Untersuchung, die im allgemeinen 5 St. 10 Min. dauerte, nicht zu Ende geführt werden, da der Kranke zu ermüdet war. Der Vergleich dieser 2 Fälle bezüglich der Sekretionsstörung bei derselben klinischen Diagnose zeigt, daß die Sekretion im 1. Falle, schnell angefangen, auch schnell zu Ende ging; die Dauer der ganzen Sekretionsperiode betrug 1 St. 40 Min.; im Laufe haben sich 194 ccm Magensaft ausgesondert; Acidität nach freier HCl gab das Maximum 75 (0,277%), im 2. Falle, fast bei derselben Acidität, 82 (0,299%), und bei ebenso schneller Entwicklung der Sekretion war die Dauer der ganzen Periode dieser Sekretion außerordentlich groß, und noch nicht beendigt erreichte sie 5 St. 10 Min. Die Quantität des Magensaftes aber, die sich im Laufe von 4 St. 45 Min. ausgesondert hat, betrug 392,0 ccm. Darum ist die Sekretionsstörung im 1. Falle als superacidität und im 2. als hypersecretio cum superaciditate humorali zu bezeichnen, mit genauer Bestimmung der ganzen Sekretionsperiode bezüglich ihrer Dauer und ihrer Quantität. Ich will jetzt noch einige Worte über die Quantität der freien HCl bei unserem Probefrühstück sagen. Auf Grund unserer Beobachtungen könnte man im allgemeinen sagen, daß die Zahlen der freien HCl bei unserem Probefrühstück höher als diejenigen beim Boas-Ewaldschen Probefrühstück sind, aber eine statistische Untersuchung anzustellen, wie hoch das Prozent des Verhältnisses dieses Übermaßes im Vergleich mit dem Boas-Ewaldschen Probefrühstück ist, sehe ich keinen Grund. Hier will ich über die Zahlen der freien HCl bei unserem Probefrühstück folgendes bemerken: 1. Das Maximum der freien HCl, welches wir bei unserem Probefrühstück bis jetzt beobachtet haben, kann 0,467% erreichen (nach *Mintz* schwankt die absolute Acidität normal in den Grenzen von 0,456 bis 0,518%); 2. Der Unterschied zwischen den Zahlen der allgemeinen Acidität und der freien HCl ist viel geringer, als beim Probefrühstück von *Boas-Ewald*; 3. Da unser Probefrühstück fast kein Eiweiß enthält und darum die sich in den Magen ergießende HCl durch Eiweiß nicht gebunden werden kann, entsprechen die Zahlen der freien HCl, die bei unserem Probefrühstück gefunden werden, der wirklichen Acidität des Magensaftes, die in jedem einzelnen Falle nach dem Inhalte der freien HCl bestimmt wird. Indem wir bei der Methode, die bei der Untersuchung des Mageninhaltes von uns angewandt wird, einerseits nach 25 Minuten mit dem reinen Magensafte zu tun haben, andererseits die Zahl der freien HCl für Quantität der wirklichen Acidität des Magensaftes in jedem bestimmten Falle halten, müssen wir auf Grund des von *Pavlovs* Laboratorium festgestellten Satzes, daß die Acidität des Magensaftes sich parallel mit der Schnelligkeit seiner Absonderung verändert (s. *B. P. Babkin*, l. c. S. 211), anerkennen, daß die Quantität der freien HCl bei unserem Probefrühstück zugleich als Maß der Schnel-

ligkeit dient, mit welcher die Sekretion des Magensaftes sich in einem einzelnen Falle vollzieht. Für pathologische Fälle könnte man in den Veränderungen dieser Schnelligkeit bei demselben Erreger, neben der Veränderung der Dauer der latenten Periode, verschiedene Arten und Grade der Störung der Erregbarkeit des Sekretionsapparates des Magens bei verschiedenen Magenerkrankungen sehen.

Jetzt wollen wir sehen, wie sich die Größen, die die Magensekretion quantitativ und qualitativ charakterisieren, sowohl im normalen als auch im pathologischen Falle nur in dem humorellen Stadium verändern, da unser Probefrühstück seinem Wesen nach eine Methode der Untersuchung des chemischen Verdauungsstadiums ist. Die betreffenden Zahlen werden in der folgenden Tabelle angeführt. Es sind mittlere Zahlen aus den maximalen genommen, die in einer Gruppe von Fällen der Sekretionsstörung im humorellen Stadium beobachtet waren.

Art der Sekretionsstörung	Quantität des Magensaftes in der Periode nach 25 Min.	Die Dauer der Sekretion in Min.	Die latente Periode in Min.	Allgemeine Acidität	Freie HCl %	Verdauende Kraft	Stündige Anstrengung in ccm	Rest in dem Magen nach 25 Min. in ccm
Achylia humoralis .	54,0	85	55	25	0	2,0	54	20,0
(Achylia neurosa) .	88,6	75	50	19	8,6	3,6	103	72,3
Subaciditas humoralis	33,9	81,4	25	33,1	0,032 19	5,3	42,7	28,3
Norma (humor.) . .	30,6	50	17	57,5	0,069 45	6,0	81,3	59,0
Superaciditas humoralis	47,1	61,5	25	85	0,164 74,2	6,5	69,9	70,1
Hypersecretio humoralis	161,1	92,5	25	64	0,270 50	5,5	160	97,5
Hypersecretio et superaciditas humoralis	216,0	114	25	86	0,288 78,0	5	136	167,0

Bei der Analyse dieser Tabelle wollen wir die Zahl der freien HCl bei normaler Sekretion im humorellen Stadium als Ausgangspunkt nehmen. Und hier sehen wir, daß diese Größe fast das arithmetische Mittel zwischen der kleinsten Zahl bei Achylia und der größten bei hypersecretio cum superaciditate ist $(8,6 + 78,0) : 2 = 43,3$ (0,158%) gegen 45 (0,164%) der freien HCl; ebenso steht es auch mit der Zahl der allgemeinen Acidität. Das Verhältnis der Größen der verdauenden Kraft drückt sich aus nach der Regel von *Schütz-Borisov*, durch die Zahlen 4 : 36 : 42,25 bei der Achylie, der Norm und der Superacidität, oder, wenn man Achylia neurosa für den Ausgangspunkt nimmt, durch die Zahlen 12,9 : 36 : 42,25. Wenn man beachtet, daß einerseits, nach

Migais[1]) Untersuchungen, Bedingungen im Magen vorhanden sind, die as Erhalten der Acidität bei normalen physiologischen Verhältnissen uf der Stufe 0,1—0,2% HCl begünstigen, und daß andererseits, nach *Katznelsons*[2]) Untersuchungen, 0,1proz. Lösung HCl, als normaler Erreger der Schleimhaut des Zwölffingerdarmes dient, mehr konentrierte Lösungen aber, z. B. 0,5% HCl, einen pathologischen Zustand er Schleimhaut des Darmes verursachen, so kann man nicht umhin u sehen, daß wir in normalen Fällen Magensaft von der höchsten Qualität sowohl nach Konzentration der HCl, als auch nach der Größe er verdauenden Kraft haben. Von diesen Größen, Acidität und verauender Kraft ausgehend, merken wir, daß auch in pathologischen Fällen entweder Verminderung irgendeiner Größe in der Richtung nach Achylia oder Vergrößerung in der Richtung nach Hypersecretio cum uperaciditate beobachtet wird, d. h., daß beide Sekretionsstörungen on starken Veränderungen der Qualität des Magensaftes, der abesondert wird, begleitet werden.

Wenden wir uns jetzt den Zahlen der Tabelle zu, die die Quantität er Sekretion bei verschiedenen Zuständen der Sekretion charakerisieren. Indem wir wieder die Größen der Quantität des Magensaftes während der Sekretionsperiode nach 25 Minuten, der Sekretionsdauer nd der latenten Periode bei normalen Personen zum Ausgangspunkt ehmen, sehen wir, daß in diesem Falle die kleinsten Größen 30,6; 0 Minuten und 17 Minuten sind. Mit der Verminderung der Aciditat bis zu 0,032% in der Richtung nach Achylia fangen alle obenanefführten Größen, wenn auch jede in verschiedenen Prozentverhältissen, zu wachsen an. Daraus kann man deutlich sehen, daß mit der Verminderung der Acidität und der verdauenden Kraft, d. h. der Qualiät des Saftes, sich die Dauer der Sekretionsperiode und die Quantität es Saftes sogar bei solchen Zuständen, wie Achylia neurosa, vergrößern. Diese Vergrößerung bei Achylia drückt sich für alle 3 Größen im Vergleich mit der Norm annähernd folgenderweise aus: 3 : 1; 1,5 : 1 und ,3 : 1, wenn man die Größen der normalen Fälle als Einheit setzt. Aber eine viel bedeutendere Vergrößerung der Quantität des Saftes, der Sekretionsdauer und der latenten Periode wird in dem Falle beobachtet, wenn wir von normalen Größen zu den größten Zahlen der freien HCl n der Richtung nach Hypersecretio cum superaciditate hinaufsteigen. Das oben angegebene Verhältnis der Größen bei normaler Sekretion nd bei der höchsten Sekretion nach HCl drückt sich hier durch die Zahlen 7 : 1 : 2,2 : 1 und 1,5 : 1 aus. Daraus kann man schließen:

[1]) *F. J. Migai*, Über Veränderung der sauren Lösungen im Magen. Diss. St. Petersburg 1909 (russisch).

[2]) *L. S. Katznelson*, Normale und pathologische reflektive Erregbarkeit der Schleimhaut des Zwölffingerdarms. Diss. 1904 (russisch).

bei quantitativ normalen Bedingungen der Sekretion werden die geringsten Größen der Quantität des Magensaftes, der Sekretionsdauer und der latenten Periode beobachtet, in Fällen pathologischer Veränderung der Sekretion in der Richtung der Achylia oder der Hypersecretio sind diese Größen die höchsten. *Deswegen erweist es sich, daß bei pathologischer Veränderung der Sekretion mit Verschlechterung der Sekretionsqualität im Sinne der Verminderung und der Vermehrung der Acidität (nach HCl) und der Verminderung der verdauenden Kraft, die Zahlen des Magensaftes, der Dauer der Sekretionsperiode und der latenten Periode wachsen, und daß der Grad dieses Wachstums dem Grade der qualitativen Veränderung des Magensaftes bei irgendeiner Art der Sekretionsstörung im humorellen Stadium entspricht.* Wir sehen also: beim normalen Zustande der Sekretion, beim geringsten quantitativen Verbrauch der Kräfte wird der beste, in physiologischer Hinsicht, Magensaft abgesondert, in pathologischen Fällen aber wird nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Veränderung beobachtet, und diese ist desto stärker, je schärfer die qualitative Veränderung der Sekretion ausgeprägt ist. Diese Betrachtung läßt mich sagen, daß alle Fälle solcher Sekretionsstörungen, wie Superaciditas und Hypersecretio, nach ihrer Tiefe, ihrem Grade und ihrer Bedeutung die höchsten Stufen der pathologischen Sekretion bilden, wenn die Veränderung die qualitative Seite der Sekretion gleichzeitig trifft, und unter dem Zeichen einer starken Erschöpfung der vorrätigen Kraft des ganzen Sekretionsapparates des Magens verläuft.

Bei der Analyse der letzten Tabelle will ich noch einige Worte über die Zahlen der letzten Spalte sagen, welche den Rest mit dem Magensafte zeigen, die sich im Magen nach Entfernung des ganzen Mageninhaltes und nach 25 Minuten seit Einführung unseres Probefrühstücks befinden. Aus der unten angeführten Zusammenstellung der Zahlen der Acidität und der angegebenen Zahlen der letzten Spalte kann man vollen Parallelismus dieser Zahlen sehen. Es sind mittlere Zahlen genommen.

	Acidität HCl %	Rest nach 25 Min. in ccm
Achylia humor.	0,0	20,0
Subaciditas humor.	0,069	28,3
Norma	0,164	59,0
Superaciditas humor.	0,270	70,1
Hypersecretio humor.	0,284	167,0

Der Sinn dieser Erscheinung, d. h. der Abhängigkeit der Restgröße nach 25 Minuten seit Einführung des Probefrühstücks vom Grade der Acidität, besteht darin, daß ich die Entleerung des Magens von dem

Probefrühstück desto schneller vollzieht, je geringer die Acidität, und umgekehrt desto langsamer, je höher die Acidität in demselben Zeitintervall von 25 Minuten ist. Diese Beobachtung hinsichtlich des Menschen entspricht völlig den experimentellen Tatsachen, die in *Pavlovs* Laboratorium von *A. S. Serdükov*[1]) festgestellt waren, der die wichtige Rolle der Acidität des Magensaftes in Regulierung des Übergangs des Mageninhalts in den Darm durch ihre Einwirkung von der Oberfläche des Duodeni auf das Schließen des Pförtners gezeigt hat. In pathologischen Zuständen kann diese Rolle der Acidität in der Entleerung des Magens noch schärfer ausgeprägt werden, und dementsprechend sehen wir folgende Erscheinung: bei annähernd vierfacher Vermehrung der Acidität, z. B. bei Superaciditas im Vergleich mit der Acidität bei Subaciditas (0,270% : 0,069%), vermindert sich auch die entleerende Fähigkeit bei der ersteren annähernd dreifach (70,1 : 28,3).

Noch 2 Punkte der obenstehenden Tabelle will ich hier hervorheben. 1. Wenn wir nach dem Reste, den wir nach 25 Minuten erhalten (die Größe dieses Restes zeigt uns die Schnelligkeit der Entleerung und zugleich mittelbar auch die Bewegungskraft des Magens), einerseits Superaciditas und anderseits Hypersecretio vergleichen, so werden wir sehen, daß die Summe der Restgrößen bei diesen 2 Zuständen (70,1 + 97,5 = 167,6 ccm) ganz genau mit der Restgröße zusammenfällt, die von uns als arithmetisches Mittel für die Fälle ausgerechnet ist, wo Superaciditas und Hypersecretio, bei denen die Restzahl auch 167,0 ccm beträgt, gleichzeitig beobachtet wurden. Der Sinn dieser Erscheinung ist auch hier verständlich: schnelles Durchgehen einer geringen Quantität des Magensaftes, sei es auch von hoher Acidität, in den Darm muß die entleerende Magenfähigkeit bei einfacher Superaciditas weniger stören, als es bei Hypersecretio et superaciditas der Fall ist, wo sowohl hohe Acidität als auch große Quantität sauren Sekrets, das im genügenden Grade durch Laugensaft des Duodeni neutralisiert zu werden keine Zeit hat, gleichzeitig beobachtet werden. Darum kann der Pförtner lange Zeit geschlossen bleiben, wodurch die entleerende Magenfähigkeit gestört und zuletzt dauernde Bewegungsstörungen des Magens verursacht werden können.

Deswegen wird in Kliniken bei Magenkrankheiten die Verbindung der Hypersecretio und der Superaciditas mit der Unzulänglichkeit des Magens beobachtet. Unten folgt eine Zusammenfassung klinischer Beobachtungen über Fälle (ununterbrochener) Hypersekretion und ihr Verhältnis zu Bewegungsstörungen, die von *Boas*[2]) gemacht worden

---

[1]) *A. S. Serdükov*, Eine von wesentlichen Bedingungen des Übergangs der Speise aus dem Magen in den Darm. Diss. St. Petersburg 1899.

[2]) *J. Boas*, Die Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. Moskau 1914. T. II (russisch).

war: „in vielen Fällen (des Ausflusses) leidet der Magen an mechanischer Unzulänglichkeit und darum ist er oft erweitert“ (Teil II, S. 227) und noch: „spätes Stadium der Entwicklung der Krankheit ist mit Zurückhaltung der Speise verbunden, aber im frühen Stadium der Entwicklung der Krankheit oder im Stadium der Verbesserung offenbart sich nur ein Symptomenkomplex des Ausflusses des Magensaftes“ (ibid. S. 225). Es ist interessant, diese Schlüsse mit folgendem Zitat aus *A. S. Serdükovs* Arbeit zusammenzustellen: „bei Magenhypersekretion wird nicht selten seine Erweiterung beobachtet, wahrscheinlich darum, daß beständige Erregung der Schleimhaut des Duodeni durch Säure meistenteils den Pylorus geschlossen hält, und der Magen nie leer ist und dadurch erweitert wird“. Die hohe Zahl des Magenrestes nach 25 Minuten seit Einführung des Probefrühstücks, die bei Hypersekretion mit erhöhter Acidität 167 ccm beträgt, stimmt völlig sowohl mit klinischen Beobachtungen, als auch mit physiologischen Tatsachen überein. Im Zusammenhang damit, was von uns im allgemeinen über Restgröße nach 25 Minuten bei unserem Probefrühstück und im einzelnen bei Hypersecretio gesagt ist, erlaube ich mir den Schluß zu ziehen, *daß wir in den Zahlen des Restes des nach 25 Minuten seit Einführung des Kohlfrühstücks ausgepumpten Mageninhalts einen genauen Ausdruck der entleerenden Fähigkeit des Magens* („*des Pförtnerspieles*“) und mittelbar auch der Bewegungsfähigkeit des Magens haben. Und es ist natürlich, daß, wie wir bei Hypersecretio mit erhöhter Acidität die höchste Restzahl als einen Ausdruck dauernden Schlusses des Pförtners und Schwächung der Bewegungsfähigkeit des Magens finden, so wir bei Achylia die geringste Restzahl als einen Ausdruck des Fehlens „des Spieles des pylorischen Sphincter“ und der erhöhten Bewegungsfähigkeit des Magens, die sich in schneller Magenentleerung bei dieser Erkrankung offenbart, sehen. 2. Es ist die Restgröße nach 25 Minuten nicht außer acht zu lassen, die in der Tabelle angeführt ist, und sich auf Achylia neurosa bezieht, d. h. diejenige Achylia, wo bei der Untersuchung mit dem Boas-Ewaldschen Probefrühstück freie HCl und Pepsin fehlen, mit dem Kohlfrühstück aber 0,032% Acidität und 3,6 mm Pepsin vorhanden sind. Wie man sieht, übertrifft die Restzahl, die bei dieser Form 72,3 beträgt, die Restzahlen nicht nur bei Achylia humoralis (20,0 ccm), sondern auch die Zahlen der normalen Fälle und sogar der Superaciditas. Zwei Erklärungen der Ursache dieser Abweichung von dem Satze, der von uns über die Bedeutung der Restgröße für die Bestimmung der entleerenden Fähigkeit des Magens aufgestellt ist, sind denkbar. 1. In diesen Fällen der Achylia neurosa fand entweder primitive stark ausgeprägte Erkrankung des Bewegungsapparates des Magens, seine Myasthenie, statt, oder 2. eine Störung im Sinne der Erhöhung der Erregbarkeit desjenigen Darmabteils, woher sich ein

schließender saurer Reflex auf den Pförtner entwickelt. Da wir bei Untersuchung von Fällen der Gruppe Achylia neurosa niemals objektive klinische Symptome einer Schwächung der Bewegungsfähigkeit des Magens beobachtet haben, und die Entleerung des Magens beim Probefrühstück von *Boas-Ewald*, wenn die Acidität gleich 0 der HCl war, schneller vorging, wie es der Achylia beim Boas-Ewaldschen Probefrühstück eigen ist, so waren wir mehr geneigt, die Ursache der Vergrößerung des Restes bei dieser Gruppe von Achylien gerade in erhöhter Erregbarkeit derjenigen Abteilung des Duodeni, woher sich der schließende Reflex auf den Pförtner entwickelt, hinsichtlich der HCl zu sehen. In normalen Bedingungen ist 0,1 proz. Lösung HCl auch ein normaler Erreger der Schleimhaut des Duodeni. Wenn jeder pathologische Zustand des Magens und des Zwölffingerdarms unvermeidlich auf periodische Verkürzungen des Magens einwirkt, wie es *Katznelson* gezeigt hat, so ist es leicht möglich, eine Voraussetzung zu machen, daß bei pathologischen Veränderungen des Duodeni nicht nur hohe Konzentrationen der Acidität, d. h. über 0,5% HCl, sondern auch viel niedrigere, wie in unserem Falle 0,032%, infolge einer erhöhten reflektiven Erregbarkeit des Duodeni einen längeren Schluß des Pförtners als in normalen Bedingungen verursachen können: was bei normalem Zustande nur durch hohe Konzentration der HCl hervorgerufen werden kann, ist bei pathologischer Veränderung des Duodeni durch eine weit niedrigere Konzentration der Acidität zu erreichen. In welchem Maße diese Voraussetzung durch Tatsachen klinischer Beobachtung gerechtfertigt werden wird, lasse ich vorläufig aus dem folgenden Grunde dahingestellt. Obgleich die Tatsache des engsten physiologischen Zusammenhanges des Duodeni mit dem Magen im Sinne der Sekretions- und Bewegungsfunktion des letzteren jetzt durch die Untersuchungen von *Pavlovs* Laboratorium ganz genau festgestellt ist, obgleich eben die Oberfläche des Duodeni im bedeutenden Maße den Kampfplatz darstellt, wo sich der Kampf verschiedener Reflexe abspielt, der die „Magentätigkeit am nächsten beeinflußt, kann man doch ohne Übertreibung sagen, daß unsere klinischen Vorstellungen und Anschauungen über wechselseitiges Verhältnis des pathologisch veränderten Duodeni und der Magentätigkeit im funktionellen Sinne ein leerer Platz sind. Bis jetzt, insofern es mir bekannt ist, ist nicht einmal die Frage über diesen Zusammenhang funktioneller Störung der Magentätigkeit mit Erkrankung des Duodeni in Kliniken bei Magenkrankheiten trotz aller Wichtigkeit einer solchen Untersuchung gestellt. Daraus folgt es selbstverständlich, daß die Erforschung des Zustandes des Duodeni und der Funktion des Pancreas im allgemeinen und bei Magenerkrankungen im einzelnen eine an der Reihe stehende klinische Aufgabe sein muß, wenn wir uns eine klare Vorstellung von der Pathogenese vieler funktionellen Sekretions- und Bewegungs-

störungen bei verschiedenen Magenerkrankungen machen wollen. Ein Versuch einer solchen Forschung ist jetzt von uns unternommen. Zum Schluß lege ich eine Abbildung (Nr. 2) der Kurven des Sekretionsganges bei, der von uns nach der Quantität der freien HCl bestimmt wird. Sie beziehen sich auf den Fall, wo weder subjektive noch objektive Zeichen einer Magenerkrankung beobachtet waren. Die Kurve des Ganges der Magensekretion bei dem Kohlfrühstück kann als ein Typus der Sekretionskurven im humorellen Stadium bei dem Menschen mit gesundem Magen betrachtet werden. Wenn man diese Kurve mit der Kurve bei dem Boas-Ewaldschen Probefrühstück vergleicht, so sind sie im wesentlichen ähnlich; eine große Ähnlichkeit hat die Kurve des Sekretionsganges bei unserem Probefrühstück mit denjenigen Kurven normaler Menschen, die bei *Schüle*, *Ehrenreich*, *Gregersen*, *Crohn* und *Reiss* u. a. angeführt werden.

Abb. 2.

——— Bei dem Kohlfrühstück.
– – – Bei dem Frühstück v. *Boas-Ewald*.
······ Verdauende Kraft bei dem Kohlfrühstück.
–·–· Verdauende Kraft bei dem Frühstück von *Boas-Ewald*.

Auf Grund dessen, was in dieser Arbeit gesagt ist, kann man folgende Schlüsse ziehen.

1. Von der heutigen Lehre über die Verdauung im allgemeinen und über die Sekretionstätigkeit des Magens im einzelnen ausgehend, muß die klinische Untersuchung der Magensekretion ihre Richtung zum Erforschen des reflektiven und des humorellen Stadiums sowohl in normalen als auch in pathologischen Zuständen nehmen.

2. Wenn das Probefrühstück von *Boas-Ewald* für die Erforschung der Magensekretion im reflektiven Stadium taugt, so ist es für die Erforschung des humorellen Stadiums ungenügend.

3. Da von allen bis jetzt uns bekannten chemischen Erregern der Magensekretion Gemüsesäfte und im einzelnen der Kohlsaft die stärksten Erreger sind, so ist dieser als Probefrühstück der tauglichste Erreger der Magensekretion in ihrem humorellen oder chemischen Stadium.

4. Das Kohlfrühstück, das aus 200,0 ccm gekochten Kohlsaftes besteht und als ein nach seiner Zusammensetzung wenig veränderliches und auf die Magentätigkeit in ihrem humorellen Stadium einwirkendes Probefrühstück von uns vorgeschlagen wird, kann in einer Reihe von Fällen das übliche Probefrühstück von *Boas-Ewald* ersetzen.

5. Im Vergleich mit anderen, früher vorgeschlagenen Probefrühstücken hat unser Kohlfrühstück folgende Vorzüge:

a) Es ist ein für den Menschen üblicher Sekretionserreger, der als Speise benutzt wird,

b) das Probefrühstück ist homogen, flüssig, von neutraler Reaktion,

c) es erregt die Sekretion der Magendrüsen beim Menschen im höchsten Grade,

d) diese Erregung entwickelt sich unabhängig von „psychischem" Zustande,

e) es enthält fast kein Eiweiß,

f) es wird ohne Mühe völlig aus dem Magen ausgepumpt,

g) wegen seiner Farblosigkeit und Durchsichtigkeit taugt es für Bestimmung allgemeiner Acidität und freier HCl mittels irgendeines Indicators,

h) in einer Reihe von Fällen (Achylia g.) gibt es eine richtigere und genauere Vorstellung von der Sekretionsarbeit des Magens,

i) es wird leicht von den Kranken vertragen, da es keine unangenehmen Empfindungen und keine pathologische Magenerregung verursacht.

6. Die jetzige Methode der Untersuchung des Magensaftes beim Menschen muß folgenderweise verändert werden: 1. Einmaliges Auspumpen muß durch verweilendes Verfahren in der von uns vorgeschlagenen Modifikation ersetzt werden, und 2. die übliche Sonde muß durch *Einhorns* Sonde ersetzt werden.

7. Wenn man unser Kohlfrühstück benutzt, das verweilende Verfahren in unserer Modifikation anwendet und *Einhorns* Sonde gebraucht, kann man in jedem einzelnen Falle mit größerer Genauigkeit als durch andere Mittel den ganzen Gang und den Charakter, die Quantität und die Dauer der Sekretion, die latente Periode und die entleerende, mittelbar aber auch die Bewegungsfähigkeit des Magens bestimmen und auf diese Weise eine vollere und genauere Vorstellung von der Sekretionstätigkeit des Menschenmagens bekommen.

8. Bei der Untersuchung verschiedener Sekretionsstörungen bei Magenerkrankungen kann man folgende Beobachtungen machen: bei normalen Magenzuständen ist seine Sekretionsfähigkeit qualitativ nach dem Inhalte der HCl und der verdauenden Kraft die beste, quantitativ die geringste; bei Zuständen der Subaciditas und der Achylia verschlechtert sich die Qualität des Saftes, seine Quantität wächst und die Dauer der Sekretion verlängert sich; bei Zuständen der Superaciditas und der Hypersecretio wächst die Acidität, die Quantität des Saftes vermehrt sich stark, und die Sekretionsperiode verlängert sich bis zu den höchsten Größen.

9. Die Entleerungs- (bzw. Bewegungs-)fähigkeit des Magens, die bei Achylia den höchsten Grad erreicht, ist bei Zuständen erhöhter Sekretion und Acidität die geringste; der normale Zustand des Magens nimmt den Mittelplatz hinsichtlich der entleerenden Fähigkeit des Magens ein.

10. Für Erklärung und Verständnis der Pathogenese der Sekretions-störungen des Magens bei seinen verschiedenen Erkrankungen ist außer der Untersuchung des Magens eine klinische Erforschung der funktionellen Tätigkeit des Duodeni und Pankreas notwendig.

Literatur.

Außer den in den Anmerkungen angegebenen Werke erwähnen wir noch *Riegel, F.*, Die Erkrankungen des Magens. 1897. Spezielle Pathologie und Therapie Nothnagels **16**. — *Trsepesky, A. A.*, Russ. Arch. f. Pathol. **9**. 1900 (russisch). — *Mikelsohn, J. Jak.*, Zur Frage über Sekretionsstörungen bei Magenerkrankungen auf Grund der Ergebnisse des Probefrühstücks von Prof. N. J. Leporsky. 1920 Handschrift (russisch).

)ie Erkennung des Herztonus und seiner Störungen sowie der ›ei Klappenfehlern durch Vermehrung des Restblutes in den Herzhöhlen bedingten Stauungen aus dem photographisch registrierten Venenpuls.

Von

Prof. Dr. Reinhard Ohm,

Leiter der inneren Abteilung des St. Hildegardkrankenhauses, Berlin-Charlottenburg.

Mit 56 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Januar 1927.)

In Nr. 42, 1926, der Klin. Wochenschr. habe ich Röntgenbeobachtun-;en über die direkte Saugwirkung der menschlichen Herzkammern an ler Bewegung eines Geschoßsplitters in der rechten Vorhofwand mit-;eteilt. Diese Beobachtungen, die außer von mir auch von anderen ›rfahrenen Klinikern und Röntgenologen wiederholt angestellt wurden, nachten anschaulich, daß die durch den Splitter sichtbar gemachte /orkammerwand, die sich zur Zeit der Kammerzusammenziehung n erschlafftem Zustande befindet, hinter der der Herzspitze entgegen-ückenden Kammerbasis passiv nachgezogen wird. Die Art, wie der Splitter bewegt wurde, wies darauf hin, daß in der Vorkammer ine zu ihrer Vollsaugung führende Raumvermehrung während der Kammersystole stattfinden mußte. — Kammerdiastolisch wurde mit lem Wiederzurücktreten der Kammerbasis der Splitter auf demselben ınd gleich langen Wege zurückbewegt; d. h. die kammersystolisch usgezogene Vorhofwand geht kammerdiastolisch in die vorherige ɹage zurück. — Die aktive Vorkammerzusammenziehung markierte ich ebenfalls am Splitter, der dabei entsprechend seiner Lage in der ınteren Wand des rechten Vorhofs eine aufwärts — also senkrecht zur Hauptbewegung gerichtete und dieser vorangehende — kleine zacken-ırtige Bewegung machte.

Die durch diese Beobachtungen veranschaulichte direkte Saug-virkung der Kammern muß also so vor sich gehen, daß die nach der Herzspitze wegrückende Kammerbasis — „ähnlich" dem Kolben ›iner Flüssigkeit anziehenden Spritze aus den herznahen Venen Blut n die Vorkammer aspiriert. Wenn auch das Herz nicht wie eine

Saugspritze gebaut ist, und die Kammerbasis nicht innerhalb des Vo hofs dessen Wänden entlang auf- und abgleitet, so muß dennoch durc die abwärtsrückende Basis dem „Kolben“ vergleichbar eine Saugwirkun entfaltet werden. — Die Tatsache, daß die Vorhofwände dabei nicl kollabieren — was ja ihre Füllung verhindern könnte —, wird bewiese eben durch die erläuterten Beobachtungen über die Richtung der Splitte bewegung, die auch in respiratorischem Stillstande die gleiche blieb. – Auszuschließen war die Möglichkeit des Kollabierens, aber auch scho von vornherein, und zwar abgesehen von den bekannten Beobacl tungen am freigelegten schlagenden Tierherzen (Frosch) — durc den Umstand, daß wir kein leeres System vor uns haben und da der elastische Zug der Lungen ein Kollabieren bei intaktem Thora verhindern würde.

Zum Verständnis des Herztonus ist es notwendig, kurz zusammen hängend auf die Entstehung des in respiratorischem Stillstande photo graphisch registrierten Venenpulses zurückzukommen.

Der Venenpuls ist ein Strom- oder Volumpuls. Die Kaliberschwankunge des Venenrohres in respiratorischem Stillstande hängen ab einerseits von de bei der Herzbewegung erzeugten Hemmungen, andererseits von Erleichterunge des Blutabflusses bzw. Absaugung venösen Blutes aus den herznahen Vene zum rechten Herzen. Der Venenpuls registriert also Volums- oder Kalibe schwankungen und gerade hierauf beruhen seine diagnostischen Fähigkeiter Denn die zu Kaliberschwankungen führenden Abflußbehinderungen bzw. E leichterungen in respiratorischem Stillstande sind die Folge intrakardialer Drucl erhöhungen bzw. Drucksenkungen — z. B. Zusammenziehung der rechten Vo kammer einerseits, bzw. ihre Erschlaffung andererseits — oder der mit dem Be wegungsvorgang der Kammerzusammenziehung und Austreibung verbundene Vorhofdehnung und dadurch eintretenden Vorhofdrucksenkung.

Gerade der Bewegungsvorgang der sich zusammenziehenden Kammermu kulatur, macht es nicht nur nicht bedenklich auf Tonusfunktion schließen z wollen, wie *Dietlen* meint (Literatur *H. Dietlen:* Herzgröße, Herzmeßmethode Anpassung, Hypertrophie, Dilatation, Tonus des Herzens (Handb. der Normale und Pathologischen Physiologie 7, 1. Hälfte Blutzirkulation I. Teil, Verla Julius Springer, Berlin 1926), sondern legt das schon auf Grund einfache Überlegung ausserordentlich nahe.

Denn von vornherein ist die Annahme berechtigt, daß der sich kontra hierenden Kammermuskulatur die gleichen Funktionen innewohnen, wie de arbeitenden quergestreiften Skelettmuskel, nämlich die Bewegungsfunktion eine seits und die Sperrfunktion andererseits. — Die experimentellen klininschen Beleg die ich in der vorliegenden Arbeit für den Tonusbegriff als an die Kontraktio gebundene Funktion geltend mache, dürften die lezten Zweifel beseitigen.

Im einzelnen kommen die Kaliberschwankungen der Jugularvene bei resp ratorischem Stillstande in folgender Weise zustande.

Bei normal ablaufender Herzrevolution ziehen sich zuerst die Vo höfe zusammen. — Durch die Kontraktion wird der Abfluß aus de herznahen Venen unterbrochen, was zu ihrer Anschwellung führen muß weil sie ja aus den peripher gelegenen Bezirken fortwährend Blut e

ıalten. — Die infolge der Kontraktion des rechten Vorhofs anschwelende Jugularis verzeichnet einen Anstieg in der Kurve (Abb. 1): pr_1.

Abb. 1.

Da auf die Vorderkammerzusammenziehung sofort — ehe noch die {ammern in Aktion treten — die Vorhöfe wieder erschlaffen, schwillt lie Vene wieder ab; auf pr_1 folgt ein Abfall (pr_2); beide Bewegungs-orgänge gehen dem 1. Ton voran. Jetzt erst ziehen sich die Kammern usammen, und zwar treiben sie zunächst nicht aus, sondern es vergeht in Zeitteilchen, bis der Kammerdruck mit fortschreitender Zusammeniehung das Übergewicht über den Druck im Anfangsteil der großen Gefäße erhält (Anspannungszeit). Durch die damit verbundene, abernals einsetzende Unterbrechung im Abfluß des venösen Blutes kommt s wiederum zur Anschwellung des Venenrohres; in der Kurve wird bermals ein Anstieg: s_1 verzeichnet. Der Beginn dieses Anstiegs Abb. 1) fällt in den Bereich des 1. Herztons. Die Ausdehnung des Anstiegs s_1 muß abhängen von der Dauer der Anspannungszeit; seine Höhe von der Strömungsgeschwindigkeit. — Wenn sich dem Venenpuls ler arterielle Puls mitteilt und einen eigenen Anstieg in der Venenkurve erzeugt (*c* Welle nach *Markenzie*), so müßte diese in der Kurve in die Austreibungszeit fallen. Oft tritt am systolischen Gipfel ine Spaltung auf, so daß zwei Erhebungen sich absetzen. Andere Untersucher (*Bard*, *Edens*, *Veiel*, *Kapf*) fanden, daß der eigentliche n der Vene selbständig erzeugte Anstieg vor der Carotiswelle liegt, ınd daher nicht auf Mitteilung der letzteren beruht. — Ich selbst beitze viele Kurven mit Spaltung des systolischen Gipfels bzw. mit zwei Erhebungen. Auch in einer Reihe von Kurven dieser Arbeit tritt das ıervor. — Hier zunächst ein Beispiel (Abb. 2).

Da nun mit beginnender Austreibung aus den Herzkammern in ler Venenkurve der gleich näher zu erörternde Abfall einsetzt, so er-

klärt es sich, daß die um dieselbe Zeit eintretende arterielle Pulswelle sic
nicht deutlich und auch nicht immer auszudrücken braucht.

Abb. 2.

Erklärung zu Abb. 2: Man sieht auf die erste, dem 1. Ton kurz vorangehend Vorhofschwankung eine kleine Schwingung folgen, die vom Klappenschluß de Tricuspidalis fortgeleitet ist. Dann folgt die in der Anspannungszeit selbständi erzeugte Venenwelle *s*; an sie schließt sich eine zweite an, die als mitgeteilt arterielle Pulsation aufzufassen ist. Die Kurve stammt von einem Aortenfehler

Abb. 3.

Auf die kurze Anspannungszeit (Dauer etwa $^1/_{10}''''$) folgt die Aus treibung der Kammern. — Die Kammerbasis nähert sich der Spitz

nd saugt aus den herznahen Venen Blut in die Vorkammer. Am :chten Herzen wirkt sich dieser Vorgang auch auf die Jugularvene m Halse aus, die infolge der Entfüllung kollabiert. In der Kurve ıtsteht der tiefe systolische Abfall (Kollaps) s_2, dessen tiefster Punkt ngefähr mit dem 2. Herzton zusammenfällt.

In meiner Arbeit über die Bewegung des Geschoßsplitters hatte h schon darauf hingewiesen, daß diesem kammersystolischen Venenollaps als Folge der direkten Saugwirkung der Kammern die kammerʒstolische Einwärtsbewegung des Splitters nach der Herzspitze zu ıtspricht. — Auf das Ende der Kammersystole folgt die Kammeriastole. — Die Herzbasis beginnt infolge der Erschlaffung in ihre uhelage zurückzugehen, wobei die Atrio-Ventrikularklappen vorläufig əch, und zwar solange geschlossen bleiben, als der Kammerdruck əch nicht unter den Vorhofdruck gesunken ist — Entspannungsler Verharrungszeit = etwa $^1/_{10}''''$ — unter normalen Verhältnissen. olange muß das noch in der Vorderkammer befindliche Blut von der ieder zurücktretenden Kammerbasis komprimiert werden; das teilt ch auch dem Veneninhalt mit und führt zur Kaliberanschwellung. ı der Kurve entsteht der mit dem 2. Herzton beginnende Anstieg d_1. əbald mit fortschreitender Kammererschlaffung der Kammerdruck weit gesunken ist, daß der Vorhofdruck überwiegt, werden die Atrioentrikularklappen geöffnet; die Vena jugularis entleert sich abermals ıfolge Abflusses des venösen Blutes aus der rechten Vorkammer die Kammer; es entsteht in der Kurve die Senkung d_2. Die mit 1 ezeichneten Buchstaben bedeuten also Anschwellungen des Jugularenenrohres, die mit 2 bezeichneten Abschwellungen infolge Abflusses s venösen Blutes zum Herzen. Aus Bild 3 ist die Wirkung der Kammerərgänge auf die Jugularis ersichtlich. — Die Hauptentleerung stellt s_2, r systolische Kollaps, dar, d. h. die mit Kraft vor sich gehende Einıugung des venösen Blutes in die rechte Vorkammer. Diese ist der ffekt der direkten Saugwirkung der Kammern.

A. Weber (Bad Nauheim) erklärt den systolischen Venenkollaps als Wirkung orakaler Aspiration. — Während der Austreibung der Kammern verläßt ein wisses Blutquantum den Brustraum, was zu einer thorakalen Drucksenkung hrt, zu dessen Ausgleich Blut aus den extrathorakalen Venen herzwärts abfließt. it.: *A. Weber,* Über den Venenpuls. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 25; rner Die Elektrokardiographie und andere graphische Methoden usw. Berlin: erlag Julius Springer 1926.) Auch ich habe früher den systolischen Kollaps lein mit der thorakalen Aspiration erklärt. Diese Auffassung aber haben die rgebnisse meiner fortgesetzten letztjährigen Untersuchungen mich gezwungen ıfzugeben. — Meine weiteren Ausführungen gelten also nicht allein den noch tzt von *A. Weber* gegebenen Erklärungen über den Venenpuls. — Die thorakale 'irkung kann deshalb schon nicht der Hauptanteil der kammersystolischen Saugirkung sein, weil sie erst die Folge der mit der Kammerkontraktion verbundenen ustreibung ist. Kammerkontraktion und die damit einhergehende Basisver-

schiebung ist der primäre auslösende und darum dominierende Vorgang. Di Thorakalwirkung kann nur unterstützend hinzukommen.

A. Weber glaubt den Nachweis, daß die thorakale Aspiration den systolische Kollaps in der Hauptsache verursache, dadurch erbracht zu haben, daß er in Tierversuch am curarisierten Hund den systolischen Venenkollaps vor Anlegun des doppelten Pneumothorax, also bei intakter Thorakalwirkung tiefer und steile fand als nach Aufhebung der Thorakalwirkung, d. h. nach Anlegung des doppelte Pneumothorax. Daß bei intaktem Thorax der Bluteinstrom systolisch erleichter wird, sei nicht bestritten; ich muß aber zu den von *Weber* beigebrachten Ver gleichskurven (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **19**, H. 1. 1917) bemerken daß in der Kurve nach Anlegung des Pneumothorax der Venenpuls in seine bekannten Gestalt und in dem bekannten Größenverhältnis seiner Schwankunge zueinander durchaus deutlich sich darstellt. Die Kollapslinie des systolische Venenkollapses zeigt den bekannten tiefen Abfall gegenüber den anderen Ab fällen mit geringerer Tiefe; nur finde ich den Verlauf der Bewegung, d. h. di Abstufung derselben verändert im Sinne einer Hemmung. Aus meinen spätere Darlegungen über die hypertonischen Zustände wird es begreiflich, daß hemmend Vorgänge die Kurve verkleinern können.

Verständlicher wird der Vorgang des systolischen Venenkollapse überhaupt, wenn man neben dem normalen Verlauf dieser Bewegun auch Abweichungen von der Norm ins Auge faßt.

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß der systolische Venen kollaps normalerweise die Zeit zwischen dem 1. und 2. Herzton an nähernd ausfüllt und insbesondere, daß das Ende ungefähr mit den Beginn des 2. Tons zusammenfällt. Nun lehrt die Beobachtung, da der systolische Kollaps abweichend von der Norm sowohl erheblic vor als auch nach dem 2. Ton enden kann. Auf das Enden nach den 2. Ton wird später eingegangen werden.

Was das frühzeitige Ende des Kollapses betrifft, so hat *A. Weber* das au Stauungszustände zurückgeführt im Sinne einer Vermehrung des Restblutes in Ventrikel und damit auch im Vorhof.

Ich selbst habe früher diese Vorstellung gehabt, sie aber durchaus falle lassen müssen. Der Umstand, daß *A. Weber* an seiner Erklärung festhält, häng eng mit der von ihm vertretenen Auffassung zusammen, die diastolische Schwan kung (3. Hauptvenenwelle) beginne in zahlreichen Fällen noch innerhalb de Systole (*A. Weber*, Über den photographisch registrierten Venenpuls. Zeitsch f. exp. Pathol. u. Therapie **19**. 1917). Deswegen lehnt er auch die diastolisch Basissenkung (Rücktritt der Kammerbasis im Beginn der Diastole) als Ursach für die Entstehung der diastolischen Welle ab.

Der Auffassung *Webers* widerspricht nun die Analyse meiner Kurven, di ergibt, daß die diastolische Schwankung niemals innerhalb der Systole beginn sondern daß ihr Beginn immer in die Diastole fällt. In meiner Arbeit: Zur funk tionellen Venenpulsdiagnostik (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **20**. 1919) hatt ich schon darauf hingewiesen, daß das anscheinende Zusammenfallen der noc in die Systole fallenden Schwankung (s_3 Abb. 4) mit dem Anstieg der diastolische Schwankung auf einer zufälligen Konfluxion von Wellen beruht, die sich be Wiederholung der Aufnahme und bei genügend raschem Papierablauf deutlic trennen lassen. Ich bringe hier von den vielen einschlägigen Kurven aus meine Sammlung ein Beispiel (Abb. 4).

Man sieht in der ersten Pulsperiode der Aufnahme einen steilen Anstieg, ler noch in das Ende der Systole fällt, sich aber in Höhe des 2. Tones deutlich on dem Beginn des eigentlichen diastolischen Anstiegs abknickt. In der zweiten ınd dritten Pulsperiode wird die Trennung immer deutlicher; die Welle sr (s_3) — on den Pfeilen eingefaßt — erscheint immer mehr als selbständige Schwankung. Nur der Umstand, daß sie in der ersten Pulsperiode sehr steil ist (verursacht lurch raschere Strömung), läßt sie mit dem diastolischen Anstieg hier konfluieren. Eine Reihe anderer Untersucher — darunter *Wenkebach* — hatten schon früher lie Trennung jener kleinen, noch der Systole angehörenden Schwankung von dem Beginn des eigentlichen diastolischen Anstiegs erkannt. Eine Verwechslung mit ler Schwingung des Pulmonalklappenschlusses, die daneben als kleinste Zacke ichtbar ist (Abb. 4), ist gar nicht möglich.

Abb. 4.

Die Buckelbildung im systolischen Kollaps kann nicht der Ausdruck einer Verlangsamung des Venenblutstromes infolge Vermehrung des Restblutes im Vorhof sein. Das könnte erst dann in Betracht kommen, wenn der Vorhof prall bis zur Grenze seiner Dehnungsfähigkeit gefüllt ist. Man muß bei einem dehnbaren Behälter den Begriff „voll“ anders fassen als bei einem starrwandigen Gefäß. Voll im Sinne der Umfassung des Blutes seitens der dadurch in Spannung tretenden Vorkammerwände ist der Vorhof bereits im Beginn der kammersystolischen Austreibung. Mit fortschreitender Austreibung der Kammern wird Blut weiter in die Vorkammer eingesaugt, wobei die Vorhofwände gedehnt werden. Es kann also, wenn überhaupt der Vorhof eine Rolle spielt, wohl nur von der Dehnungsfähigkeit seiner Wand abhängen (wobei der Wandtonus mitwirkt), ob die Einsaugung ohne Behinderung vonstatten geht. Erst wenn die Grenze der Dehnungsfähigkeit erreicht ist, kann das dehnende Blut als füllende Masse selbst die Vorkammerfüllungskurve (systolischer Kollaps) hemmend beeinflussen. Dazu gehören aber erst sicher hohe Grade von vermehrtem Vorhofrestblut. Hinzu kommt noch, daß bei mäßigen Graden von vermehrtem Restblut — wenn längere Zeit bestehend — die vermehrte Dehnung unter Angewöhnung an die veränderten mechanischen Verhältnisse konstant wird und dann keinen Grund mehr abgeben kann für eine Verlangsamung der Blutströmung.

Ebensowenig wie die Buckelbildung im systolischen Kollaps kann das vorzeitige Ende desselben als Folge einer Stauung im Sinne vermehrten Restbluts angesehen werden. Denn wenn das sich so verhielte, dann müßte

1. bei intrakardialen Stauungszuständen infolge Klappenvitien oder Myopathien das frühzeitige Kollapsende stets vorhanden sein und es dürfte

2. bei völlig gesunden und leistungsfähigen Herzen das vorzeitige Ende des Kollapses niemals eintreten; dem ist nun durchaus nicht so.

Zu 1. ist folgendes zu sagen:

In einer Tabelle, die *A. Weber* in seiner Arbeit: Über den Venenpuls. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 25, S. 582 veröffentlicht, findet er, daß ein frühzeitiges Ende des systolischen Kollapses bei:

Aorteninsuffizienz . . . . in 35%
Mitralinsuffizienz . . . . „ 44%
Mitralstenose . . . . „ 63%

der Fälle vorkommt. Bezogen auf die der Berechnung zugrunde gelegte Anzahl der Fälle kommen auf den

verfrühten Kollaps 46
rechtzeitigen Kollaps . . . . 39.

Aus meinen persönlichen Erfahrungen kann ich hinzufügen, daß ich durchschnittlich in mehr als der Hälfte der Fälle von Klappenfehlern ein rechtzeitiges bzw. über den 2. Ton sogar hinausreichendes, d. h. überzeitiges Kollapsende sah. Bei den Mitralstenosen liegt das Prozentverhältnis zwischen rechtzeitigem bzw. überzeitigem und dem frühzeitigen Kollapsende ungefähr in der Mitte.

Mit anderen Worten: Ich verzeichne bei Klappenfehlern durchschnittlich in mehr als der Hälfte der Fälle — und das deckt sich auch mit meinen bisher veröffentlichten Kurven — einen rechtzeitigen oder überzeitigen Kollaps; *Weber* findet ihn in nicht ganz der Hälfte solcher Fälle.

Somit kann nicht gesagt werden, daß das frühzeitige Ende des systolischen Kollapses ein Zeichen von Stauung darstellt. *Weber* bringt auch in seinem Buch (S. 84 und 85) zwei Kurven von Tricuspidalklappenfehlern (Abb. 67 und 69), in denen der Kollaps *nicht* frühzeitig endet. In 67 endet er rechtzeitig, in 69 sogar überzeitig. Zu erwarten wäre aber bei dem hier doch zweifellos vermehrten Vorhofsrestblut in beiden Fällen und besonders in dem Falle der Tricuspidalstenose ein frühzeitiges Kollapsende bzw. eine Buckelbildung gewesen, wenn *Webers* Auffassung zuträfe.

In 2 Fällen von mir, bei denen nicht lange vor dem Exitus der Venenpuls gezeichnet werden konnte, fand ich einmal (es handelte sich um Herzinsuffizienz bei einer schweren kryptogenetisch-septischen Anämie) den Kollaps rechtzeitig; ein anderes Mal bei hochgradiger Hypertonie mit Dilatatio cordis stark überzeitig.

Ich komme nun zu Punkt 2.

Ich verfüge über eine große Reihe von Fällen, bei denen das Herz völlig gesund und leistungsfähig war, und doch ein sehr frühzeitiges Ende des systolischen Venenkollapses bestand.

Bei der Wichtigkeit der Dinge müssen einige Beispiele angeführt werden. Ich bemerke, daß die klinischen Befunde außer von mir teils auch von anderen Fachinternisten erhoben wurden.

Beispiele über den frühzeitig endenden systolischen Venenkollaps bei herzgesunden Menschen.

Abb. 5.

Aufgenommen Ende November 1926 von einem jungen Menschen mit völlig gesunden Kreislauforganen; Blutdruck 120/45. Der Mann litt an nervösen Kopfschmerzen; keine Herzbeschwerden.

Die Kurve zeigt den sehr verfrüht endigenden systolischen Abfall. In der Kurve tritt auch der 3. Herzton deutlich hervor.

Abb. 6.

Aufgenommen im Juni 1921 von einem völlig herzgesunden Mann mit guter mechanischer Leistungsfähigkeit nach körperlichen Anstrengungen und einem Blutdruck von 110/67 mm Hg.

Die Kurve zeigt ausgesprochen das sehr frühzeitige Ende des systolischen Venenkollapses.

Abb. 7.

Aufgenommen am 1. III. 1923 von einem Kriegsbeschädigten, der lange auf der versorgungsärztlichen Kieferstation behandelt wurde. Befund an den Kreislauforganen regelrecht. Herz im Röntgenbild normal groß. Blutdruck 105/60 bis 65 mm Hg. Befund an den übrigen inneren Organen regelrecht. Der Mann klagte über zeitweilig auftretenden Schwindel mit Neigung zu Ohnmachten (Folge der langwierigen Kieferbehandlung).

Die Kurve zeigt, trotzdem nichts organisch Krankhaftes an den Kreislauforganen gefunden wurde, das verfrüht einsetzende Ende des systolischen Venenkollapses.

Abb. 8.

Aufgenommen im Oktober 1922 bei einer Frau mit leichter Anämie; Cor klinisch o. B.; normale Herzgröße im Röntgenbilde; etwas Aktionstyp; Blutdruck 130/85 mm Hg, keine besonderen Klagen seitens des Herzens.

Auch in dieser Kurve ist das vorzeitige Kollapsende deutlich zu sehen.

Abb. 9.

Abb. 10.

Aufgenommen am 26. X. 1922 bei einem trainierten Sportsmann mit niedrigem Blutdruck: 105/65; 96/70 mm Hg; keine sichere Herzvergrößerung. Klinisch kein abweichender Befund. Zwei Aufnahmen mit verschieden großer Lichthebellänge.

Auch hier endet der systolische Kollaps sehr frühzeitig. Beide Kurven zeigen dasselbe.

Abb. 11.

Aufgenommen am 3. I. 1919 bei einem Heeresangehörigen gelegentlich der Entlassung. An den Kreislauforganen objektiv keine Abweichungen von der Norm festzustellen. Herz im Röntgenbilde normal groß; Blutdruck 110/70 mm Hg; mechanische Leistungsfähigkeit gut.

In der Kurve sieht man deutlich den systolischen Venenkollaps frühzeitig enden.

Abb. 12.

Aufgenommen am 31. III. 1922 bei einem jungen Manne mit gesunden Kreislauforganen; Herz im Röntgenbilde normal groß; klinisch o. B.; mechanische

Leistungsfähigkeit regelrecht; Blutdruck bei der ersten Messung 107/65; bei einer zweiten Messung 115/70 mm Hg.

Auch diese Kurve zeigt das sehr frühzeitige Ende des systolischen Venenkollapses in der Tonkurve, ferner den stark hervortretenden 3. Herzton.

Abb. 13.

Aufgenommen am 14. X. 1922; Begutachtungsfall. 34 jähr. Mann. Keine Beschwerden seitens des Herzens; Herz im Röntgenbild etwas weich und schlaff; ziemlich starke Aktionsbreite. Blutdruck 108/78 mm Hg; Töne im Stehen rein, im Liegen und nach körperlichen Anstrengungen systolisches Geräusch an der Herzspitze. Pulszahl in der Ruhe: 76 in der Minute, gleichmäßig; nach 10 Kniebeugen: 108 in der Minute, regelmäßig; nach $^3/_4$ Minuten ist die Ausgangszahl wieder erreicht. Elektrokardiogramm regelrecht in beiden Ableitungen.

Die Kurve zeigt den sehr frühzeitig endenden systolischen Abfall, dann ein in die Systole fallendes Plateau gegen das sich, wie auch in früheren Kurven der Fußpunkt des diastolischen Anstiegs als selbständige Schwankung scharf absetzt.

Abb. 14.

Aufgenommen am 2. I. 1923; völlig gesunde Kreislauforgane; Kriegsteilnehmer; normal großes Herz; Blutdruck 116/80 mm Hg; klinisch o. B. Bradykardie. Elektrokardiogramm normal. Ruhepuls 52 in der Minute; nach 10 Kniebeugen 80 in der Minute; nach $^3/_4$—1 Minute wieder 52 in der Minute.

In der Venenpulskurve sieht man deutlich das frühzeitige Ende des systolischen Kollapses.

Abb. 15.

Aufgenommen am 23. II. 1926; Mann in mittleren Jahren, an dessen Kreislauforganen ebenfalls nichts Krankhaftes nachweisbar war; Herz im Röntgenbilde normal groß; Aortenbogen etwas dicht; Töne rein, mechanische Leistung regelrecht. Blutdruck 130/75 mm Hg.

Man sieht auch in dieser Kurve wiederum den sehr früh endenden systolischen Venenkollaps, das sich daran anschließende Plateau und den hiervon scharf sich abhebenden diastolischen Anstieg.

An der Selbständigkeit der im Anschluß an das Kollapsende die Systole ausfüllenden Strecke, die meistens leichte Aufwärtsneigung oder Plateauform zeigt, ist wohl nicht mehr zu zweifeln. Hingewiesen werden muß weiterhin auf das gesetzmäßig gleichmäßig-zeitliche Verhalten zwischen dem Fußpunkt der diastolischen Schwankung und dem Beginn des 2. Herztons. Die Verspätung beträgt regelmäßig $^1/_{50}''''$.

Gefunden habe ich den frühzeitigen Kollaps auch oft bei Leuten mit asthenischen kleinen Herzen, die im Röntgenbild einen bestimmten Aktionstyp aufzuweisen pflegen und subjektiv oft über „Herzklopfen“ und Herzstiche klagten. Es erscheint zweckmäßig, auf den Begriff „Herzklopfen“ einzugehen. Was ist Herzklopfen, das von dem betreffenden Individuum empfunden und im Röntgenbild als bestimmter Aktionstyp oft gesehen wird?

Die Erscheinung hat an sich sicher nichts zu tun mit Beschleunigung der Herzaktion, wenn das auch oft zusammen vorkommt. Subjektives und objektives Herzklopfen kommt auch ohne Beschleunigung der Herzaktion, sogar mit Verlangsamung der Schlagfolge vor. — Es kann sich hier nur um einen abnormen Verlauf der einzelnen Kammerkontraktion handeln. — Die Abstufung der Bewegung hat sich geändert. Man muß sich den Vorgang folgendermaßen vorstellen. Die Herzkammern schleudern, zunächst ohne Zielstrebigkeit und ohne Hemmung flink gegen die Brustwand an. Auf der Höhe der schnellend verlaufenden Kammerkontraktion tritt plötzlich für einen Moment Hemmung ein. Das ist der Augenblick, wo die hart gewordene Herzspitze die Haut der Brustwand im Zwischenrippenraum vorwölbt bzw. der Spitzenstoß als kurzer Schlag getastet wird. Dann erfolgt blitzschnell die Erschlaffung, und das Spiel beginnt von neuem.

Das Abnorme dieses Bewegungsablaufs liegt offenbar darin, daß zwei verschiedene Funktionen, die normalerweise vereint, d. h. gleichzeitig wirkend sich gegenseitig abstufen, hier isoliert und nacheinander — abwechselnd — jede für sich auftreten. Diese Erklärung stimmt zu dem frühzeitigen Kollaps in den Venenkurven derartiger Fälle mit Herzklopfen bzw. Aktionstyp. Es muß sich um eine *Gleichgewichts-Funktionsstörung* des Herznervenapparates handeln.

In den Kurven bedeutet der rasche, tiefe, vorzeitig endende Abfall die eigentliche Bewegungsfunktion bei der Kammerkontraktion, die dann leicht ansteigende oder auch plateauähnlich verlaufende, in die Systole fallende Strecke die Folge der Hemm- oder Sperrfunktion. Zu dieser Zeit nämlich, d. h. nachdem der Maximalstand der Systole in schnellendem Tempo erreicht ist, verharrt die Kammermuskulatur infolge isolierten Einsetzens der Sperre in diesem Kontraktionszustand. Bleibt sich dieser für den Moment seines Bestehens ganz gleich bis zur wiedereintretenden Erschlaffung, so ist Gelegenheit gegeben für das Sichtbarwerden der Wiederanschwellung der Jugularvene durch ihre Wiederfüllung aus der Peripherie. Diese jeweilige peripherische Wiederfüllung muß in der Kurve dann stets in Erscheinung treten, wenn sich zu der betreffenden Zeit am Herzen nichts ändert.

Wenn also die Sperrzeit ganz gleichmäßig verläuft, so wird sich die Kurve vor dem 2. Herzton leicht gleichmäßig erheben (vgl. im Vergleichsbild 16 die untere Kurve!), ebenso wie sie sich erhebt nach dem Ende der diastolischen Füllung. Auch dann herrscht für eine gewisse Zeit keine Änderung am Herzen (vgl. Abb. 1 bei: Pause!). Von der Strömungsgeschwindigkeit aus der Peripherie her hängt es ab, ob diese Anstiege in der Venenpulskurve mehr steil oder bogenförmig, d. h. langsamer verlaufen.

Die Trennung der bei der Kammerkontraktion tätigen beiden Komponenten des Bewegungsvorgangs, nämlich die eigentliche (blitzartig verlaufende) Bewegung einerseits und die Sperre andererseits stimmt auch überein zum Durchleuchtungsbefund. Man sieht die gegenüber dem normalerweise doch langsameren Verlauf blitzschnellende Zusammenziehung im Röntgenbild ganz deutlich und hinterher den Moment des Anhaltens. Es wäre interessant, zu versuchen, das kinomatographisch festzuhalten und mit Zeitlupenaufnahmen zu analysieren.

Das was ich auseinandergesetzt habe, stimmt auch zu unsern Kenntnissen von Tonus des quergestreiften Muskels. Ich verweise auf die Aufsätze, die *Riesser* (Greifswald) in der Klin. Wochenschr. H. 1 u. 2, 1925, veröffentlicht hat, sowie auf das Buch *F. H. Lewys*: Lehre vom Tonus und der Bewegung, Verlag Jul. Springer, 1923.

1 2

1 2

Abb. 16.

Ich habe Kurvenbilder von der beschriebenen Form in meinen letzten Arbeiten bisher als *atonisch* bezeichnet; treffender ist der Ausdruck *dystonisch-atonisch*. Hierunter verstehe ich die *Inkongruenz* oder *Trennung* der die Kammerkontraktion zusammensetzenden Funktionen, die eigentliche Bewegungsfunktion einerseits, die an sich stets blitzartig ist, und die Sperrfunktion andererseits, wobei aber die *Sperre* nur selten, und zwar gewöhnlich nur auf dem Höhepunkt der Kammerzusammenziehung einsetzt, um zur gesetzmäßig-normalen Zeit (Diastolenbeginn) wieder gelöst — einer flink verlaufenden Diastole Platz zu machen. Durch den Vergleich mit der normalen Kurve in dem Vergleichsbild (Abb. 16) wird der Unterschied klar. In der normalen (oberen Kurve!) sieht man im Gegensatz zu dem *atonischen* Verlauf der unteren die ruhig und gleichmäßig bis zum 2. Herzton fortschreitende Abstufung der Bewegung deutlich, d. h. das Zusammenwirken beider Muskelfunktionen (Bewegung und Hemmung), woraus die normale Steuerung der Herzkontraktion resultiert. In interessanter Weise werden die Dinge veranschaulicht in der nachfolgenden Abb. 17 von einem 40jährigen Manne, aufgenommen am 25. III. 1926, der über unbestimmte Herzbeschwerden klagte. An den Kreislauforgenen war objektiv nichts Krankhaftes feststellbar: Herz im Röntgenbilde normal groß; mechanische Leistung regelrecht; Töne rein, Blutdruck 120/60 mm Hg.

Abb. 17.

Die Kurve zeigt folgendes: Man sieht in der 1. Pulsperiode den systolischen Kollaps früh endend, d. h. die Muskelfunktionen sind getrennt; auf die rapid verlaufende Bewegungsfunktion setzt die Sperre ein; in der 2. und 3. Pulsperiode findet immer mehr ein Ausgleich statt; die beiden Funktionen wirken immer mehr zusammen, so daß in der 3. Periode schon ein annähernd normaler Venenkollaps hervorkommt. Auch diese Kurve beweist, daß es sich in der Periode 1 nicht nur um eine Restblut-Stauung handeln kann; sie könnte sich wohl schwerlich so rasch ausgleichen. Und außerdem handelt es sich um einen völlig herzgesunden Menschen.

Die hypertonischen Zustände.

Die hypertonischen Zustände sind dadurch charakterisiert, daß Bewegungsfunktion und Sperrfunktion zwar gleichzeitig wirksam sind, daß jedoch die Sperrfunktion mehr oder weniger überwiegt. Daraus resultiert eine allgemeine Verlangsamung der Bewegung — eine Hemmung im Bewegungsablauf.

Um die hypertonischen Zustände beurteilen zu können, sind folgende Punkte zu bedenken:

1. Es besteht beim arbeitenden Herzen ein Verhältnis zwischen dem Druck im rechten Vorhof und dem Druck in der rechten Kammer. Dieses Druckverhältnis bleibt bei normaler Herzarbeit sich annähernd gleich. Es führt dazu, daß im Beginn der Kammerdiastole ein bestimmtes — unter völlig normalen Verhältnissen eben annähernd konstantes Zeitteilchen — nämlich etwa $^{1}/_{10}''''$ vergeht, ehe der mit dem Fortschreiten der Kammererschlaffung — die zum Wiederhochtritt des Septums führt — sinkende Kammerdruck dem Vorhofdruck gleichkommt. Dann hört der den Septumanstieg in dieser „Verharrung“ bzw. „Entspannung“ genannten Zeit anzeigende diastolische Anstieg d_1 in der Venenkurve auf.

Halten sich die beiden Drucke der der Kammer einerseits und der der Vorkammer andererseits dann weiterhin das Gleichgewicht, so

existiert keine Strömung; in der Kurve wird eine Nullinie, d. h. ein Plateau verzeichnet. Sinkt der Kammerdruck aber gleich weiter ab, so daß der Vorhofdruck ins Übergewicht kommt, dann strömt Blut in die Kammer; die Venenkurve fällt ab, und es wird der diastolische Abfall d_2 verzeichnet (vgl. Abb. 18) und die gleichfalls normale Kurve 1.

Abb. 18.

Ändert sich aus irgendeinem Grunde das Druckverhältnis, so muß dadurch die Verharrungszeit bzw. die Ausdehnung des diastolischen Anstiegs und der Beginn des diastolischen Abfalls beeinflußt werden.

Man kann das schon an einer *nicht* in respiratorischem Stillstande aufgenommenen Venenpulskurve (vgl. Abb. 19) sehen.

Abb. 19.

In den Tälern der bei Atmung geschriebenen Kurve ist die Verharrungszeit stets deutlich kürzer als in den Erhöhungen. Die Täler entsprechen der Einatmung, wobei der Vorhof mehr Blut erhält als

ei der Ausatmung. Der Vorhofdruck wird somit inspiratorisch erhöht und ommt früher ins Gleichgewicht mit dem Kammerdruck. Die Winkelpfeile ı der Kurve markieren die verschiedene Dauer des diastolischen Anstiegs.

Streng genommen setzt sich in vielen noch zu erörternden Fällen ie Verharrungszeit aus 2 Teilen zusammen, und zwar dem eigentlichen iastolischen Anstieg und dem evtl. folgenden Plateau, d. h. einmal us der Zeit, innerhalb der der sinkende Kammerdruck unter Hochreten des Septums sich dem Vorhofdruck nähert, bis er ihn erreicht at und dann aus der Zeit, die solange hingeht, als sich die beiden)rucke das Gleichgewicht halten.

2. muß ins Auge gefaßt werden, daß der Druck in den Herzhöhlen nd in seinen Beziehungen zueinander beeinflußt wird durch den verchiedenen Grad der Wandspannung, die man Wandtonus nennen :önnte, sodann im Zusammenhang damit durch den bei der Muskelrbeit aufgebrachten Tonus, der wie gesagt, bei hypertonischen Zutänden durch Überwiegen der Sperrfunktion über der Bewegungsfunkion, jedoch bei Zusammenwirken beider Funktionen gekennzeichnet ist.

Einige Fälle als klinische Beispiele mögen das zeigen.

Abb. 20, aufgenommen im Dezember 1921 und Abb. 21, aufenommen im Februar 1922.

Abb. 20.

Abb. 21.

Älterer Mann mit einem cor bovinum, dekompensiert mit Ödemen und Leberschwellung; subjektiv: schweres „Herzbeengungs- und Herzdruckgefühl“.

Die Kurven zeigen folgendes:

Zunächst fehlt der Abfall der Vorhofschwankung, d. h. es fließt nach Aufhören der Vorhofzusammenziehung, also zur Zeit der Vorhof-erschlaffung kein Blut ab, weil die Vorkammerwand in gesteigerter Spannung verharrt. Die damit verbundene Druckerhöhung in der rechten Vorkammer und des oberhalb gelegenen venösen Gebiets führt dazu, daß im Beginn der Kammererschlaffung die Verharrungszeit fehlt. Vielmehr wird das venöse Blut sogleich unter dem Druck weiter in die Kammer befördert.

Das Druckverhältnis ist im Sinne eines starken Druckübergewichtes im Vorkammer- und venösen Gebiet gegenüber der Kammer gestört. Den Septumanstieg sehen wir daher nicht; denn dieser hat ja das Vorhandensein einer Verharrungszeit zur Voraussetzung. In Übereinstimmung mit dem Befunde stehen die Beschwerden über das starke „Herzdruck“- und Spannungsgefühl.

In 10 verschiedenen Aufnahmen an verschiedenen Tagen wurde bei Gleichbleiben der subjektiven Beschwerden und des Befundes dieselbe Kurvenform gewonnen, wie sie die beiden Abbildungen zeigen.

Abb. 22.

Die Kurve stammt von einem schweren Vagotoniker, dessen Fall ich schon veröffentlicht hatte, der hier jedoch im Zusammenhang genauer zu erörtern ist, weil er ein typisches Beispiel seiner Art darstellt. Der Fall ist klinisch genau im Frühjahr 1922 beobachtet: Der Mann litt an schwerstem Beengungsgefühl mit ausdrücklich von ihm als Krampfempfindung geschilderten Herzbeschwerden, die periodisch erheblich zunahmen, und zwar besonders in Rückenlage. In einem sehr schweren solchen Zustand gelang die Venenpulsaufnahme zunächst nicht, weil eine hochgradige Cyanose des Kopfes mit Atemnot und Herzbeengung bestand und auch die Jugularvenenpulsation stark abnahm. Erst nach längerer Pause

onnte die Registrierung gemacht werden. An den Kreislauforganen fanden sich eine organischen Veränderungen, der Blutdruck war niedrig (100/75 mm Hg ach *Riva-Rocci*).

An der Kurve ist folgendes zu sehen. Zunächst besteht eine deutche Verbiegung im systolischen Abfall, was als der Ausdruck einer]rschwerung der Vorkammererfüllung infolge erhöhter Spannung anesehen werden muß. Dann folgt sogleich eine Nullinie (Plateau), ie anzeigt, daß Vorkammerdruck und Kammerdruck gleich nach bendeter Einsaugung in die Vorkammer ins Gleichgewicht kommen nd sich im Gleichgewicht halten. Es besteht eine lange, etwa $^{8}/_{50}''''$ $= 1^{6}/_{10}''''$ dauernde Verharrungszeit, ehe der Kammereinstrom beinnt. Die Verharrungszeit zeigt ein abnormes Aussehen, denn es fehlt er den Septumhochtritt anzeigende Anstieg. Dieser müßte aber, enn das Septum hochtreten würde, sicher zu sehen sein, weil doch eine 'erharrungszeit, und noch dazu eine lange, vorhanden ist. Die Dinge önnen also nur so liegen, daß das Septum zunächst nicht hochtritt. us der Gleichgewichtslage der Drucke im Vorhof und in der Kammer ueinander muß geschlossen werden, daß nicht nur die Vorkammerandspannung gesteigert ist, sondern ebenso die Kammerwandspannung, as zu einer vorübergehenden Fixierung des Septums führen muß. Vir sehen den Septumhochtritt auch später in der Kurve deswegen icht, weil ja nach Beendigung der Verharrung der Vorhofdruck gleich n Überdruck zur Kammer ist, die Tricuspidalklappe geöffnet wird nd durch den Kammereinstrom die Kurve abfallen muß.

In diesem Falle zeigt die Kurve bei Fehlen organischer Veränderungen ie schwere funktionelle intrakardiale Zirkulationsstörung in Übereintimmung mit dem schweren subjektiven Beschwerden. Später, als s dem Manne besser ging und keine Herzbeschwerden vorhanden varen, wurde eine normale Venenpulsform verzeichnet.

$^1/_5''''$

Abb. 23.

Das Bild ist im Mai 1926 aufgenommen bei einem 45 Jahre alten Kriegsbeschädigten, der über „Spannungs- und Druckgefühle“ in der Herzgegend klagt mit zeitweise auftretendem „Herzkrampfgefühl“. Objektiv war das Herz im Röntgenbilde in der linken Kammer etwas vergrößert, die Aorta leicht verbreitert Blutdruck 150/80, der übrige klinische Befund regelrecht. Keine Stauungen Ruhepuls 4 × 24 in der Minute; nach 10 Kniebeugen 4 × 33 in der Minute; nach $1^3/_4$ Minute 4 × 24 in der Minute.

Die Kurve zeigt folgendes: Nach einem träge verlaufenen systolischen Abfall, erhebt sich der diastolische Anstieg langsam allmählich und erreicht dabei eine Höhe, die etwa der Ausdehnungslänge der systolischen Kollapslinie entspricht. Die Wegelänge, die das wiederhochtretende Septum zurücklegt, muß an sich natürlich stets dem Wege entsprechen, den es bei seinem systolischen Herabrücken durchmachte. Wie schon früher betont, kommt dieser an sich gleich lange Rückweg in der normalen Kurve nicht in voller Ausdehnung zum Ausdruck; denn der den Rücktritt des Septums anzeigende diastolische Anstieg wird etwa auf halbem Wege unterbrochen, weil dann mit fortschreitender Kammererschlaffung der Punkt erreicht ist, wo der Kammerdruck unter den Vorhofdruck sinkt und somit der Bluteinstrom in die Kammer eintritt. Wenn nun die Kammererschlaffung bei gesteigerter Wandspannung und in Zusammenhang damit infolge Überwiegens der Hemm- oder Sperrfunktion träger und langsamer vor sich geht, als normal, so muß nicht nur die Verharrung länger dauern; es wird auch der diastolische Anstieg eine länge Ausdehnung aufweisen können. Denn die abnorm verstärkten Spannungsverhältnisse der Kammerwandmuskulatur lassen den Kammerdruck erst allmählich sinken und den Vorhofdruck erst spät ins Übergewicht kommen.

So erklärt sich das Kurvenbild, in dem die Verharrungszeit etwa $^1/_6'''$, also fast das Doppelte des als normal angenommenen Wertes dauert. Auch der mangelhafte, durch dieselben abnormen Verhältnisse bedingte Kammereinstrom drückt sich im Bilde aus.

Nach der Erörterung dieser grundlegenden Beispiele, von denen
das 1. den Typ, der vorzugsweise die rechte Vorkammer,
das 2. den Typ, der die rechte Vorkammer und Kammer, und
das 3. den Typ, der vorzugsweise die rechte Kammer
betreffenden Spannungssteigerung darstellt, gehe ich zur Besprechung weiterer klinisch beobachteter Fälle über.

Die Kurve (Abb. 24) stammt von einem Arteriosklerotiker, der vom 1. bis 14. XII. 1919 in klinischer Behandlung war. Der Mann war 66 Jahre alt und hatte in der Anamnese die Angabe gemacht, seit dem 58. Lebensjahre an Luftbeklemmungsgefühl und Herzdruck zu leiden. Er war deshalb wiederholt in Behandlung.

Objektiv wurde folgendes festgestellt: Herz röntgenographisch mäßig vergrößert; verbreiterte Aorta; sonst klinisch am Herzen keine Besonderheiten, abgesehen von Verstärkung des 2. Aortentons; keine Stauungen; Blutdruck 150/120; Urin eiweißfrei, periphere Arterien hart. Im Elektrokardiogramm Abt. I abgeflachte Nachschwankung. Wassermann negativ.

Abb. 24.

In der Kurve ist der diastolische Anstieg träge und ziemlich lang, aber nicht so lang als der systolische Abfall. Auf den diastolischen Anstieg folgt kein Abfall. Die Kammerfüllung wird durch die Steigerung der Wandspannung gehemmt, eine Erscheinung, die bei diesen Zuständen sehr häufig ist. Da der Kammereinstrom nicht auf Saugwirkung beruht, sondern allein durch Gefälle im Verein mit der dem Blute erteilten Beschleunigung zustande kommt, also nicht durch besondere Kraftentfaltung, wie das z. B. bei der Einsaugung in die rechte Vorkammer der Fall ist, so ist die Bewegung leicht aufzuhalten. Durch Spannungssteigerung der Kammerwand wird das sicher leicht eintreten können. Wir sehen dasselbe in der Kurve bei der Aktion der rechten Vorkammer. Auf den durch die Vorhofzusammenziehung zustande kommenden Anstieg folgt kein Abfall. Bei der langsamen Herzaktion sind die Dinge gut zu übersehen. Es wird also auch der der Vorhofwandtonus gesteigert sein. In diesem Zusammenhang wird es nach dem früher Gesagten verständlich, daß der diastolische Anstieg nicht die auffallend lange Ausdehnung aufweist wie in Abb. 23.

Abb. 25.

Die Kurve stammt von einem Manne, an dessen Kreislauforganen nichts Besonderes festzustellen war. Herz im Röntgenbilde nicht vergrößert. Keine Aortenverbreiterung; Blutdruck 135/80. Klagen: Herzangst, Beklemmungs- bzw. Krampfgefühl. Der Mann war mir vom Nervenfacharzt überwiesen worden.

Das Kurvenbild verhält sich ganz ähnlich wie im vorhergehenden Fall: Der träge Septumhochtritt, das Fehlen des Bluteinstroms in die Kammer.

Abb. 26.

Die Kurve wurde bei einer jungen Schwester gezeichnet (im April 1926), die 1919 Scharlach, 1920 Diphtherie durchmachte. Sie litt seit einigen Jahren an Herzbeschwerden, die als zeitweise auftretendes Zusammenziehungsgefühl und fast ständiger Druck angegeben wurden. Am Kreislaufapparat war nichts auffallendes festzustellen; keine Herzvergrößerung; zeitweise Extrasystolen; starke respiratorische Arythmie.

Das Bild entspricht der in den beiden letzten Fällen erläuterten Form, die als hypertonisch gekennzeichnet ist.

Abb. 27.

Aufgenommen im April 1926 von einem Mann in mittleren Jahren, der über Herzdruck, sowie anfallsweise Beklemmungsgefühl mit Atemnot und Schweißausbruch klagte.

Befund: Keine Herzvergrößerung im Röntgenbild; Aorta verbreitert und dicht; Töne rein; 2. Aortenton etwas klingend. Blutdruck 130/75. Keine Stauungen. Ruhepuls 4 × 24 in der Minute; nach 10 Kniebeugen 4 × 30 in der Minute; keine Extrasystolen; nach $^3/_4$ Minuten 4 × 24 in der Minute. Urin o. B. Elektrokardiogramm regelrecht; in beiden Abteilungen kräftige Nachschwankung.

Die Kurve gibt ein charakteristisches hypertonisches Bild. Die Wandspannungssteigerung betrifft rechte Vorkammer und Kammer. Die Verharrungszeit ist allein schon im ersten Anteil (diastolischer Anstieg) auf einen Wert von $^1/_6$ bis $^1/_5$'''' verlängert. Der Kammereinstrom ist nur angedeutet vorhanden.

Abb. 28.

Aufgenommen im März 1926; Begutachtungsfall. Klagen: Atemnot und Brustbeklemmung. *Befund:* Weiches nicht vergrößertes Herz; Blutdruck 115/65; 1. Ton an der Spitze unrein; mechanische Leistung nach Kniebeugen regelrecht. Keine Besonderheiten.

Die Kurve ist ausgesprochen hypertonisch betreffend Vorkammer und Kammer (träger Verlauf der Septumbewegung; Verharrungszeit auf $^1/_6$'''' verlängert; Kammereinstrom träge und langsam.

Abb. 29. Aufgenommen im Januar 1923 bei einem jungen schwächlichen Mann, dessen Herz im Röntgenbilde klein asthenisch erschien mit schmaler Aorta. An den Kreislauforganen war nichts Krankhaftes feststellbar. Blutdruck 90/50. *Klagen:* Herzkrampfgefühl; allgemeine Schwäche; Mattigkeit.

Die Kurve zeigt die für Vorkammer- und Kammerhypertonus typische Form, wie sie in den früheren Fällen geschildert wurde.

Abb. 29.

1 2 $1/3''''$

Abb. 30.

Aufgenommen im März 1926 von einem jungen Mann, der gleichfalls über Herzdruck und Krampfempfindungen klagte. Objektiv war an den Kreislauforganen nichts besonderes festzustellen. Herz im Röntgenbilde normal groß; rechte Kammer o. B. Aorta etwas verbreitert und im Bogen dicht; 1. Ton an der Spitze unrein. Blutdruck 105/75. Pulszahl in der Ruhe 4 × 20; nach 10 Kniebeugen 4 × 28; nach $^3/_4$ Minuten 4 × 20.

Die Kurve zeigt eine hypertonische Form mit verlängerter Verharrungszeit, trägem, teilweise fehlendem Septumwiederhochtritt und trägem Kammereinstrom.

$1/3''''$ 1 2

Abb. 31.

Aufgenommen im April 1926; 48jähr. Mann klagt über Herzdruckgefühl und Krampfempfindung. Objektiv: Keine Herzvergrößerung im Röntgenbilde; klinisch o. B. Blutdruck 105/75. Mechanische Leistung: Puls in der Ruhe 4 × 30 in der Minute; nach 10 Kniebeugen 4 × 34 in der Minute; nach $^3/_4$ Minuten 4 × 30 in der Minute. Elektrokardiogramm o. B., starke Nachschwankung.

Die Kurve zeigt hypertonische Form mit langer Verharrungszeit und fehlendem Kammereinstrom.

Abb. 32a.

Aufgenommen Mitte November 1922.

Abb. 32b.

Aufgenommen Ende Dezember 1922.

Die Bilder Abb. 32a—c stammen von einem Mann in mittleren Jahren, der dauernd unter Herzdruck und Beengungsgefühl zeitweise mit Erschwerung der Atmung litt. Ich habe den Patienten jahrelang beobachtet und an seinem Kreislaufsystem, auch bei gemeinsamen Untersuchungen mit anderen Ärzten nichts Krankhaftes finden können. Der Mann fühlte sich zeitweise freier und ganz wohl; die Beschwerden stellten sich jedoch immer wieder ein und gaben zu häufigen Untersuchungen Anlaß. Das Herz war nicht vergrößert, die Aorta nicht auffallend verbreitert, die mechanische Leistung gut; Elektrokardiogramm ohne Besonderheiten; Blutdruck schwankte zwischen 120, 125, 130 maximal und 80, 75, 70 mm Hg minimal. Ich habe im ganzen 14 Kurven von dem Patienten gezeichnet, die dasselbe Aussehen zeigen wie die hier angeführten 3 Bilder (Abb. 32a—c).

Abb. 32c.

Aufgenommen April 1924.

Man sieht in sämtlichen Kurven die charakteristischen hypertonischen Veränderungen, wie sie in den früheren Fällen erörtert wurden.

Die dystonisch-hypertonischen Zustände und der funktionell positive Venenpuls.

Die bisher erörterten und demonstrierten hypertonischen Zustände können, wie schon eingangs betont, so gekennzeichnet werden, daß zwar die Muskelfunktionen Bewegung + Sperre zusammenwirken, die Sperre aber dabei relativ die Oberhand hat. So resultiert eine allgemeine, dauernd anhaltende Trägheit des Bewegungsverlaufs. Das Bild wird sich aber wiederum ändern müssen, wenn unter Trennung der Bewegungs- von der Sperrfunktion, diese letztere als isolierte Komponente sehr stark im Vordergrund steht gegenüber der Bewegungsfunktion.

Das möge ein sehr interessanter klinischer Fall erläutern.

Abb. 33a.

Es handelt sich um eine 41 Jahre alte Frau, die mir Anfang August 1922 zur Untersuchung überwiesen wurde. Die Frau litt unter heftigem Herzdruck- und Beklemmungsgefühl mit Angst und Atemnot. Klinisch war nichts besonderes bei der Patientin festzustellen. Das Herz erschien im Röntgenbild schlaff und daher etwas vergrößert; der Blutdruck war niedrig 110/65; keine Stauungserscheinungen; keine Anzeichen von Herzinsuffizienz.

In der Kurve 33a sieht man einen deutlichen Abfall der Vorhofschwankung, einen gut ausgeprägten systolischen Anstieg, einen ebenfalls gut ausgeprägten, aber kurzen systolischen Abfall, auf den eine sehr stark auspeprägte Speere folgt, die lange fast bis in die Höhe des 2. Herztons anhält, um dann wieder in eine kurze Bewegung überzugehen. Infolge der sehr früh einsetzenden Sperre bei der Kammerzusammenziehung ist die Einsaugung in die Vorkammer stark erschwert. Das venöse Blut wird in den kammeraufwärts gelegenen Gebieten unter erhöhten Druck gesetzt und unter diesem Druck nach Eintritt der Kammererschlaffung sogleich ohne Verharrung in die Kammer weiterbefördert. Der Septumhochtritt kann in der Kurve daher nicht zum Ausdruck kommen. Die Frau wurde mit Beruhigungsmitteln behandelt; außerdem wurde Atropin + Papaverin gegeben; sie erholte sich und kam, als es ihr wesentlich besser ging und das Beklemmungsgefühl verschwunden war, Mitte September 1922 wieder zur Untersuchung.

1 2 1 2

Abb. 33 b.

In der dann aufgenommenen Kurve 33b sieht man gegenüber der 1. Abbildung folgende Veränderung. Es ist die Trennung der Muskelfunktionen geblieben; aber die Bewegungsfunktion des systolischen

Venenkollapses hält viel länger an. Erst fast am Ende und in viel geringerem Grade als vorher setzt die Sperre ein. Die Stauung im venösen Gebiet ist so gut wie verschwunden. Das Septum steigt in der Kurve sichtbar wieder hoch. Die zweite Kurve macht überhaupt den Eindruck einer normalen. Beide Kurven stimmen absolut zu den klinischen Erscheinungen, die erste zu den heftigen Beschwerden, die zweite zu dem beschwerdefreien Befinden. Hätte die Sperre bei der ersten Aufnahme noch etwas länger angehalten und dabei die Kurvenstrecke bis zum 2. Ton oder darüber hinaus ausgefüllt, so wäre das Bild des positiven Venenpulses zustande gekommen.

Abb. 34.

In der Tat wird der positive Venenpuls nicht selten in Fällen verzeichnet, bei denen kein auffallend abweichender Befund an den Kreislauforganen erhoben werden konnte. Ich habe beobachtet, daß dabei das Registrierergebnis innerhalb weniger Tage wechselte und aus dem positiven Venenpuls die Form des systolischen Kollapses wird bzw. sich dieser nähert. Einen weiter unten noch zu erörternden Fall hatte ich kürzlich mit meinen Mitarbeitern zu beobachten Gelegenheit. Zunächst führe ich eine Beispielreihe solcher Zustände an, bei denen die Trennung der Bewegungs- von der Sperrfunktion das Bild des positiven Venenpulses ergeben (Abb. 34, 35, 36, 37).

Es kann sich natürlich nur um funktionelle Störungen handeln. Man muß den funktionell-positiven Venenpuls selbstverständlich trennen

von dem durch Tricuspidalinsuffizienz erzeugten, wobei eine rückläufige positive Blutwelle zu einer kammersystolisch- positiven Erhebung in der Venenpulskurve führt. An diesem durch Tricuspidalinsuffizienz infolge organischer Klappenveränderung bedingten positiven Venenpuls wird sich wohl kaum — wenigstens auf lange Zeit — etwas ändern können.

Abb. 35.

Abb. 36.

Anders hingegen muß sich der auf funktioneller durch Tonusstörung bedingten Grundlage beruhende positive Venenpuls verhalten. Hier kann sich das Bild innerhalb kurzer Zeit ändern. Hierfür einige Beispiele! 1912 beobachtete ich einen Fall von einer gut kompensierten

Mitralstenose. Als ich die Patientin das erste Mal registrierte, wurde eine Kurve gewonnen, die in Abb. 38a abgebildet ist. Zwei Tage später wurde die in Abb. 38b wiedergegebene Kurve registriert. Im klinischen Befunde hatte sich nichts geändert. Ob sich im subjektiven Befunde

Abb. 37.

Abb. 38a.

Abb. 38b.

etwas geändert hatte, kann ich heute nicht mehr angeben. Wir sehen aber in dem ersten Bilde einen normalen, in dem zweiten einen positiven Venenpuls. Ich vermochte mir damals keine Rechenschaft über dieses Verhalten des Venenpulses zu geben. Jetzt ist es mir klar geworden, daß bei der zweiten Aufnahme eine Tonusstörung im Sinne einer Tren-

ng der Muskelfunktionen mit früh und stark einsetzender Sperre, wie ich es vorher geschildert habe, vorgelegen haben muß[1]).

Ich bringe eine zweite Beobachtung aus der letzten Zeit, an der zwei itarbeiter, v. *Socha-Borzestowski*-Berlin und *Fischer*-Prag, teilnahmen.

Am 22. XI. 1926 suchte mich ein 56jähr. Mann auf, der darüber klagte, in r letzten Zeit besonders durch heftiges Herzdruck- und Beklemmungsgefühl rbunden mit Angst, Unruhe und Atemnot stark belästigt zu sein; nach der mitbrachten Röntgenskizze war das Herz kaum vergrößert; die Aorta nicht auflend verbreitert; Töne rein; Aktion regelmäßig; den Blutdruck fand ich erhöht, 5/95 mm Hg. An den Unterschenkeln leichtes Ödem, das aber schon jahrelang stehen soll. In der Anamnese lag Lues vor mit schon seit Jahren negativem utwassermann, ferner früher ein Diabetes; Urin war jetzt frei von Eiweiß und cker. Das Elektrokardiogramm ergab eine starke ausgebildete Auf- und Abwärtshtung der ersten Kammerzacke mit träge ansteigender positiver Nachschwanng.

Als wir den Mann zur Venenpulsregistrierung in tiefe Rückenlage gebracht tten, stauten die Halsvenen stark an, ebenso die Kopfvenen; ein Pulsieren war um zu sehen. Auch war dem Manne die tiefe Lage infolge verstärkt auftretenden erzdruckgefühls nur für ganz kurze Zeit möglich. Wir erhöhten die Lage des berkörpers, wobei dem Patienten etwas leichter wurde. Jetzt trat auch an den alsvenen unter Abschwellen derselben Pulsation auf. Die Registrierung ergab nen positiven Venenpuls (Abb. 39a).

Abb. 39 a.

[1]) Vgl. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 48.

Dem Mann wurden Beruhigungs- und Schlafmittel verordnet und zwar 3 m
täglich 20 Tropfen Recvalysat und abends je 2 Tabletten Noctal, außerdem
weil über mangelhafte Stuhlentleerung und Vollgefühl im Leibe nach der Nahrung
aufnahme geklagt wurde 1—2 Tabletten Cascara Sagrada als einmalige Gab
Nach 2 Tagen, am 24. XI., wurde eine zweite Untersuchung vorgenommen. De
Manne ging es erheblich besser; er hatte in den 2 Nächten einen ruhigen, erquicke
den Schlaf gehabt. Der Herzdruck hatte, ohne allerdings geschwunden zu sei
bedeutend nachgelassen. Die Registrierung des Venenpulses in derselben Wei
vorgenommen wie 2 Tage zuvor, ergab eine Kurve, die in Abb. 39 b dargestellt is

Abb. 39 b.

Der positive Venenpuls ist verschwunden. Das Kurvenbild nähe
sich dem systolischen Abfall aber doch mit den charakteristische
Veränderungen der Trennung der Muskelfunktionen jedoch noch mi
stark ausgebildeter Sperre. — Die objektive Besserung liegt darin
daß die Sperre nicht mehr wie bei dem vorher registrierten funktionell
positiven Venenpuls sofort im Beginn der Kammerzusammenziehung

Abb. 39 c.

einsetzt, sondern viel später, dann auch nicht mehr so vollständig ist und der normalen Bewegungsfunktion Raum gibt. In Einklang damit steht das subjektiv gebesserte Befinden.

Am 14. XII. wurde der Mann abermals untersucht. Es ging ihm viel besser. An Medikamenten hatte er Recvalysat regelmäßig weiter genommen, für Stuhlregelung durch gelegentliches Einnehmen von Cascara sagrada gesorgt, den Diätvorschriften: Ernährung mit leichter Kost, Einschränkung der Fleisch- und Kochsalzzufuhr, entsprechend gelebt und an den beiden letzten dieser Untersuchung vorangehenden Abenden (am 12. und 13. XII.) vor dem Schlafengehen Noctal genommen, mit dem Erfolg, daß er nach 2 besonders gut durchschlafenen Nächten ausgeruht zur Nachuntersuchung kam. Objektiv waren sonst klinisch keine Änderungen eingetreten.

Die Kurve hat sich weiter in günstigem Sinne geändert. Der systolische Venenkollaps hat ein normales Aussehen. Die Sperre tritt überhaupt nicht mehr isoliert hervor. Die Kurve zeigt eine allgemein hypertonische Form mit gleichzeitiger Wirkung der Muskelfunktionen mit jedoch stärkerer Betonung der Sperrfunktion; d. h. die Form entspricht den an den vielen Beispielen, Abb. 20—32c erläuterten Zuständen, die subjektiv durch das Fehlen akut, stürmischer Erscheinungen gekennzeichnet sind.

In einem Falle von Hypertonus des Herzens mit Sistieren des Kammereinstroms in der Venenpulskurve, sahen wir nach intravenöser Injektion von Papaverin eine prompte, sofort einsetzende, aber nicht lang anhaltende Wirkung. Aus der bei einer großen Zahl von Registrierungen während mehrwöchiger Beobachtung stets hervortretenden hypertonischen Kurvenform mit Fehlen des diastolischen Abfalls wurde gleich nach der Papaverininjektion eine dystonisch-atonische Kurve mit deutlich erkennbarem flinken diastolischen Abfall verzeichnet. Später sahen wir bei demselben Manne auch noch Atropin, wenn es länger gewirkt hatte, eine deutliche Beeinflussung der Kurven in demselben Sinne.

Die Versuche sind zur Zeit weiter im Gange.

Hier bringe ich noch ein wichtiges Kurvenbeispiel, das in ein und derselben Aufnahme den Venenpuls in einer Pulsperiode positiv in der zweiten mit systolischer Senkung zeigt. Bei einer vorhergegangenen Aufnahme war die Venenpulsform dystonisch-atonisch mit tief im systolischen Abfall einsetzender Sperre. Die beiden Kurven sind in Abb. 40a und 40b wiedergegeben.

Die erste Abb. 40a zeigt die dystonisch-atonische Form mit spät einsetzender Sperre, die zweite Abb. 40b den Wechsel zwischen positivem Venenpuls und systolischer Senkung in einer fortlaufenden Aufnahme, wobei die systolische Senkungslinie keineswegs normal, sondern in dem schräg verlaufenden untern Teil als „sperrvorherrschend“ gekennzeichnet ist.

Abb. 40 a.

Abb. 40 b.

Die Kurven stammen von einem Kriegsbeschädigten mit normalem Herzbefund; aufgenommen im April 1926; Blutdruck 125/75—70 mmHg; starke Aktionsbreite im Röntgenbilde; mechanische Leistung ausreichend; 1 Ton geräuschartig; Spaltung des 2. Tons. Der Mann hatte vor der Registrierung über Ohnmachtsanwandlungen, Schwindelgefühl und „Losesein“ in der Herzgegend geklagt.

Die folgende Abbildung stammt von einer Basedowkranken, die sich einer Schilddrüsenoperation unterzogen hatte, ohne daß ihr Leiden ausgeheilt wäre. Sie litt dauernd an Herzbeschwerden, die als Klopfen, Stiche, Beklemmung und zittriges Gefühl geschildert wurden.

1 2

Abb. 41.

Die Kurve zeigt die frühzeitige Trennung der Muskelfunktionen, jedoch mit gleichmäßig wechselnder Beteiligung beider, während in den früher erörterten, klinisch normalen Fällen die Sperrfunktion stark zurücktrat und nur einmal, und zwar erst nach Erreichen des Systolenmaximums einsetzte.

Über die Erkennung von Stauungszuständen bei Klappenfehlern infolge Vermehrung des Restblutes in den Herzhöhlen aus der Venenpulskurve.

Inwieweit läßt sich die Venenpulskurve in diesem Sinne als feinere Funktionsprüfung bei Klappenfehlern verwenden?

Es leuchtet ein, daß, sobald ein gesteigerter Spannungszustand die Venenkurve beeinflußt — wie das im vorhergehenden Teil ausführlich behandelt wurde — Stauungen durch Vermehrung des Restblutes in den Herzhöhlen nicht erkannt werden können. Das Fehlen des diastolischen Abfalls, d. h. das Sistieren des Kammereinstroms zu der normalen Zeit könnte ebensowohl durch Stauung infolge Vermehrung des Restblutes in der rechten Kammer bedingt sein, wie es durch Steigerung der Spannung der Kammerwand zustandekommt. Nur müßte bei Vermehrung des Restblutes in der rechten Kammer — falls diese allein betroffen ist — der diastolische Anstieg (Septumhochtritt) erhalten sein. Wenn es auch richtig sein mag, daß das Fehlen des diastolischen Abfalls auf alle Fälle eine Stauung bedeutet und somit eine mit keiner andern Methode gegebene Möglichkeit der Erkennung von intrakardialen Zirkulationsstörungen gegeben ist, so muß doch die Frage

erörtert werden, ob sich die Erkennung von Stauungszuständen, die durch Vermehrung des Restblutes in den Herzhöhlen bei Klappenfehlern bedingt sind, überhaupt ermöglichen läßt. Sicher ist das nur dann möglich, wenn entweder ein Normaltonus besteht oder die dystonisch-atonische Form vorliegt, bei der die Bewegungsfunktion im Vordergrund steht und die Sperre zurücktritt, d. h. nur einmal am Ende der Kammerzusammenziehung auftritt.

Die Dinge mögen an einigen klinischen Beispielen erläutert werden.

1/3 ""

Abb. 42.

Die Kurve ist aufgenommen am 12. XI. 1925 von einem jungen Mann mit gut kompensierter Mitralklappeninsuffizienz; beschwerdefrei; mäßige Vergrößerung der linken Kammer; systolisches Mitralgeräusch; zweiter Pulmonalton klappend; Blutdruck 125/65 mm Hg. Ruhepuls 4 × 16 in der Minute; nach 10 Kniebeugen 4 × 27; nach ungefähr 1 Minute Beruhigung; Elektrokardiogramm zeigt eine hohe 1. Kammerzacke mit gut ausgebildeter Nachschwankung.

Die Venenpulskurve weist einen Normaltonus sowie als Zeichen des guten Kammereinstroms einen gut ausgeprägten diastolischen Abfall auf. Das stimmt zum objektiven Befunde. Man kann sagen, daß eine Stauung in der rechten Kammer infolge Vermehrung des Restblutes nicht erkennbar ist.

Abb. 43. Aufgenommen im Juni 1921 von einem jungen Patienten mit Pulmonalstenose. Beschwerden: Atemnot und Herzstiche bei körperlichen Anstrengungen.

Befund: Starke Cyanose des Gesichts und der Lippen sowie der Finger. Herz etwas vergrößert; besonders die rechte Kammer springt im Röntgenbilde stark vor. Puls in der Ruhe 72; Blutdruck 125/72. Über der Pulmonalis fühlt man ein systolisches Schwirren und hört hier ein lang anhaltendes schabendes intensives

ystolisches Geräusch. Nach 10 Kniebeugen tritt sehr starke Atemnot auf unter
rheblicher Zunahme der Cyanose, so daß die Pulszählung ungenau wird. Elektro-
ardiogramm: In beiden Abteilungen negative 1. Kammerzacke.

Abb. 43.

In der Kurve sieht man zunächst das sehr intensive, in 2 Phasen
— präsystolisch und systolisch — abgesetzte Geräusch. Im Photogramm
ler Venenkurve, die dystonisch-atonisch in dem früher erörterten Sinne
verläuft, ist der diastolische Abfall stark verflacht, der Einstrom in

Abb. 44.

die rechte Kammer somit stark erschwert. Auch hier stimmt der klinische Befund durchaus zur Kurve, die die schlechte Füllung der rechten Kammer in der normalen Zeit und die Anstrengung des rechten Vorhofs (kenntlich an der großen Vorhofschwankung sowie dem Vorhofgeräusch) die Kammer zu füllen demonstriert.

Abb. 44. Der Fall liegt ganz ähnlich wie der vorige. Es handelt sich um einen 37jähr. Mann, bei dem folgender Befund erhoben wurde: Körpergröße 1,65 m, Körpergewicht 55,8 kg; mittelkräftig, leidlicher Ernährungszustand. Hautfarbe blaß, Lippen cyanotisch, bei geringsten Anstrengungen und Aufregungen Dyspnöe.

Herz: Dämpfung im ganzen verbreitert. Über der Spitze systolisches und diastolisches Geräusch. Aktion: Zeitweise Extrasystolen; Pulsfrequenz 80 in der Ruhe; Funktion stark herabgesetzt. Blutdruck 132 im Maximum, 97 in der Minute.

Die Röntgenuntersuchung ergibt ein im ganzen stark vergrößertes und mitralkonfiguriertes Herz. Besonders ist auch die rechte Kammer stark vergrößert (2. schräger Durchmesser).

Man sieht bei einem dystonisch-atonischen Verlauf der Kurve den Einstrom in die rechte Kammer zur normalen Zeit nur angedeutet, die Vorhofschwankung enorm groß als Ausdruck der erhöhten Inanspruchnahme zur Überwindung des Kammerwiderstandes. In diesem sowohl wie in dem vorigen Fall geht die Kammerfüllung in der Hauptsache präsystolisch, d. h. durch die stark gesteigerte Aktivität der rechten Vorkammer vor sich.

Abb. 45.

Abb. 46.

Abb. 47.

Abb. 45 stammt ebenfalls von einer Pulmonalstenose und demonstriert dieselben Füllungsverhältnisse wie in den beiden letzten Fällen. Der Kurvenverlauf entspricht dem Normaltonus bzw. einer leichten Dyst-Atonie.

Abb. 46. Die Aufnahme stammt von einer kompensierten Aortenstenose. Die Schwingungen des Geräusches, das sich in die Peripherie bekanntlich leicht fortpflanzt, sind auch im systolischen Abfall der Venenkurve stark ausgeprägt, die Kammerfüllung geht wie die atonisch verlaufende Kurve zeigt, gut vor sich, was auch zu erwarten ist im Hinblick darauf, daß das rechte Herz bei diesem Klappenfehler zunächst ganz unbeteiligt ist und lange unbelastet zu bleiben pflegt.

Abb. 48.

Abb. 47 und 48 sind gut kompensierte Klappenfehler, und zwar Abb. 47 von einer Mitralklappen- und Abb. 48 von einer Aortenklappeninsuffizienz. In beiden atonisch verlaufenden Kurven sieht man die gute Füllung der rechten Kammer, was unter diesen Umständen sicher als Zeichen dafür angesprochen werden darf, daß die rechte Kammer stauungsfrei ist, d. h. das Restblut in ihr nachweislich nicht vermehrt ist.

Abb. 49. Aufgenommen am 12. XI. 1926 bei einem 36jähr. Mann, der vom 8. bis 12. XI. 1926 zur Beurteilung des Grades seiner Berufsfähigkeit in klinischer Beobachtung war. Klagen: Bei Anstrengungen Luftmangel; ferner dauernd Herzstiche mit Herzklopfen, Angst und Schwindel; zeitweise Beklemmungen. Befund: Herz im Röntgenbild in der linken Kammer vergrößert, rechte Kammer ohne auffallenden Befund; Aorta etwas verbreitert. Über der Mitralis kurzes systolisches Geräusch mit Crescendo und paukendem 1. Ton; im 2. Zwischenrippenraum links hört man ein rauschendes diastolisches Geräusch. Aktion regelmäßig. *Blutdruck* 152/75 mm Hg. Urin frei von Eiweiß und Zucker; keine Stauungen an den Organen; keine Ödeme. Puls in der Ruhe 4 × 20 in der Minute; nach 8 Kniebeugen 4 × 27 in der Minute, keine Atemnot; nach $^3/_4$ Minuten 4 × 20 in der Minute. Elektrokardiogramm zeigt in beiden Ableitungen hohe 1. Kammerzacke; gut ausgeprägte Nachschwankung.

Abb. 49.

Die Kurve zeigt folgendes: Der systolische Abfall endet sehr früh, nd zwar etwa in der Mitte zwischen 1. und 2. Herzton. In der ersten [älfte des Abfalls besteht fast ungehemmte Bewegungsfunktion; ı der zweiten Hälfte verläuft die Bewegung etwas gehemmt, um dann lötzlich in die Sperre überzugehen, die bis zum diastolischen Beginn nhält — d. h. wie früher auseinandergesetzt — muß sich die Venenurve innerhalb dieser Zeit wieder erheben, weil bei dem sich gleichleibenden Sperrzustand die Jugularis von der Peripherie her wieder efüllt wird. Die Sperre löst sich mit dem gesetzmäßig eintretenden)iastolenbeginn, und zwar ebenfalls ziemlich plötzlich (steiler diastoscher Anstieg — Septumhochtritt) die Kurve fällt dann gut und usreichend tief ab, d. h. die rechte Kammer füllt sich gut. Hierin erade liegt der Schlüssel für die Beurteilung. Die Kurve könnte icht so unbehindert abfallen, wenn eine irgendwie erheblichere Verıehrung des Kammerrestblutes vorhanden wäre; wobei nochmals arauf hingewiesen sei, daß der Kammereinstrom unschwer aufzuhalten st, weil er nicht — wie z. B. die Vorkammerfüllung — durch Kraftentıltung Saugwirkung), sondern nur durch Gefällewirkung zustande ommt. Die gute Kammerfüllung stimmt überein mit dem klinischen 3efunde, dem Verhalten des Pulses nach der Arbeit und dem Verhalten er Atmung. Die gute Kammerfunktion in diesem Falle des so außerrdentlich frühzeitigen systolischen Kollapses in der Kurve zeigt nun arum an und für sich auch deutlich, daß der frühzeitige Kollaps eben eine Restblutstauung sein kann.

Zusammenfassung.

Unter Herztonus muß folgendes verstanden werden:

1. Der Ablauf der Zusammenziehung und Erschlaffung der Herzmuskulatur verhält sich normalerweise so, daß die die Bewegung zusammensetzenden Muskelfunktionen, nämlich die eigentliche Bewegungsfunktion einerseits und die Sperrfunktion andererseits in koordinierter, d. h. gleichgeordneter Weise zusammenwirken und für die richtig gleichmäßig fortschreitende Abstufung der Bewegung sorgen. *Normaltonus.*

2. Kommt es zu einer Trennung der Funktionen, so muß jede für sich mehr oder weniger isoliert wirksam werden. *Dystonie.*

Überwiegt dabei die Bewegungsfunktion über die Sperrfunktion, wobei diese nur selten, in der Regel einmal, und zwar auf dem Höhepunkt der Kammersystole aufzutreten pflegt, so entsteht ein Zustand, der am treffendsten als „*atonische Form der Dystonie*“ zu bezeichnen ist, wobei der Ausdruck „*atonisch*“ den Mangel an Sperre bezeichnen soll. Beispiele: Die erläuterten Fälle der atonischen Form bei organisch Herzgesunden. Abb. 5—15 und das Beispiel zu Abb. 17.

Überwiegt umgekehrt die Sperrfunktion über der Bewegungsfunktion, so tritt die

„*hypertonische Form der Dystonie*“

auf, wobei die Sperre öfters und stark wirksam wird. Beispiele: Der funktionell positive Venenpuls mit seinen Veränderungen und das Beispiel zu den Abb. 33a und b, 39a und b 40a und b. Diese Zustände können akut einsetzen und zu hochgradigen Störungen führen, wobei Atemnot und schwere Herzangst anfallsweise auftreten. Die sehr stark wirksame Sperre ist dabei aus der Venenpulskurve objektiv erkennbar. Das entspricht den, in meinen früheren Arbeiten als „Krampf“ bezeichneten Zuständen. Verschwinden die subjektiven Störungen, so verändert sich dementsprechend die Venenpulskurve und zeigt dann eine normale oder der normalen sich nähernde Form (Beispiele: 33a und b, 39a und b).

3. Überwiegt — unter dauerndem Zusammenwirken der Funktionen die Sperrfunktion, so treten die als *hypertonische Formen* geschilderten Zustände auf.

Beispiele: Abb. 20—32c.

Hierbei kommt es nie zu akut stürmischen Erscheinungen, sondern mehr zu Dauerempfindungen von Herzdruck.

4. Zu dem bei der Herzmuskelarbeit entwickelten Tonus gehört die Gesamtspannungslage der Herzwandung „*Wand- oder Ruhetonus*“.

Der mit einwandfreier Methode photographisch aufgezeichnete Venenpuls in Verbindung mit der Herztonkurve ist der feinste Indikator für die erörterten nervös-funktionellen Störungen der Herzarbeit.

Diese kommen in der Anlage beruhend und erworben vor. Sie lassen ch als rein nervös und prognostisch günstig, bei Fehlen sonstiger ganischer Veränderungen am Herzkreislaufapparat abgrenzen.

Bei organischen Erkrankungen dagegen werden sie als Reaktion uf den durch das Organleiden gesetzten Reiz (Entzündungsvorgänge) ıfzufassen sein. Am häufigsten pflegt bei den organischen Erkrankun- ən die dystonisch-hypertonische Form aufzutreten, die eben gerade iejenige ist, die die stürmischen Herzerscheinungen macht. Aber uch die dystonisch-atonischen Formen kommen nicht selten vor. ie bedingen keine sinnfälligen subjektiven Herzerscheinungen, weil ei ihnen die Sperrfunktion stark zurücktritt, dem Bewegungsablauf ielmehr gerade freie Bahn gelassen wird.

Die dystonisch-atonische Kurvenform ist mehr eine Geschwindig- eits-, die dystonisch-hypertonische mehr eine Hemmkurve; die all- emeine hypertonische Form in der Hauptsache eine gehemmte Bewe- ungskurve. Durch geeignete Pharmaka, z. B. Papaverin, Atropin, ber auch durch Betäubungs- und Schlafmittel, Diät, Alkalien usw. ßt die Sperre bei den dystonisch-hypertonischen Formen sich redu- eren bzw. beseitigen und bei den allgemein hypertonischen Formen lassen ch die an sich gleichzeitig tätigen Muskelfunktionen, von denen die perrfunktion nur die Oberhand hat, trennen bzw. in dystonisch- tonische Formen überführen.

Arnoldi und *Kindermann* hatten in dieser Richtung bereits erfolgreiche edikamentöse Versuche unternommen (Klin. Wochenschr. 3, Nr. 45). ergl. auch *H. Peritz:* „Über den Herzkrampf im Rahmen der Spasmo- hilie", Zeitschr. f. d. gesamte Neurologie u. Psychiatrie **102**, H. 3/4, 1926.

In der vorliegenden Schrift sind mehrere Fälle mit pharmakolo- ischer Beeinflussung der Herztonusstörungen geschildert. Es wäre ne wichtige Aufgabe der pharmazeutischen Chemie, nach weiteren eeigneten Pharmakas bzw. nach einer passenden Zusammenstellung olcher Mittel zu suchen, die den Herztonus wirkungsvoll zu beein- ussen imstande sind. Das würde uns in die Lage setzen, bei Klappen- hlern Stauungszustände infolge Vermehrung des Restblutes in der echten Kammer in allen Fällen objektiv aus der Venenspulkurve ı erkennen, was mit Sicherheit schon jetzt ohne Anwendung toni- erender Mittel beim normalen und beim herabgesetzten Herztonus ıtonische Form der Dystonie) möglich ist.

Von besonderem Interesse wären auch Untersuchungen über die Virkung der Bäder insbesondere der kohlensäurehaltigen sowie der lektrischen Bäder auf den Herztonus beurteilt nach der Venenpulskurve.

Berichtigungen.

Zu der Arbeit von Dr. Artur Abraham:

„Über die milchsäurebildende Fähigkeit des menschlichen Blutes gegenüber Monosacchariden“.

(Bd. 104, H. 5/6.)

Es muß lauten:

Seite 612, 2. Zeile von unten: 89 mg-%, statt 87 mg-%.
Seite 613, Tabelle 3, Versuch 10: Blutzucker 103 mg-%, statt 163 mg-%.
„ „ 9. Zeile von unten: (Kolonne 8), statt (Kolonne 7).
„ „ 8. „ „ „ : 74—178 mg-%, korrigiert 62—166 mg-%; statt 84—168 mg-%, korrigiert 72—156 mg-%,
„ „ 7. „ „ „ : 17—85 mg-%, statt 17—84 mg-%;
„ „ 3. „ „ „ : 77 statt 83.
„ „ 2. „ „ „ : 151 mg-%, korrigiert 65—139 mg-%; statt 139 mg-%, korrigiert 71—127 mg-%.
Seite 614, 6. Zeile von unten: 87—133 mg-%, korrigiert 75—121 mg-%. statt 89—133 mg-%, korrigiert 86—121 mg-%.
Seite 616, Zeile 17 von oben: 36 mg-%, statt 30 mg-%.

Zu dem Aufsatz von Ernst Friedrich Müller:

„Über das Wesen akut auftretender Erytheme mit besonderer Berücksichtigung von Arsenschädigungen der Haut“.

(Bd. 105, H. 1/2.)

Es muß auf Seite 200, 6. Zeile von oben, statt Überreaktion *Leber*reaktion heißen.

(Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik Göttingen. — Direktor: Professor Dr. *Erich Meyer*.)

Untersuchungen über die Wasserausscheidung bei orthostatischer Albuminurie.

Von

Prof. R. Seyderhelm und **Dr. Erich Goldberg.**

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Januar 1927.)

Die Ansichten über Ursache und Wesen der orthostatischen Albuminurie gehen noch immer weit auseinander. Während die *Bezeichnung „orthostatische Albuminurie“* das im Vordergrund stehende *Symptom* kennzeichnet, herrscht *volle* Übereinstimmung lediglich darüber, daß es sich nicht um eine eigentliche *Erkrankung*, sondern vielmehr um eine auf besonderer dispositioneller Grundlage sich entwickelnde *Funktionsstörung* handelt. Es ist vor allem noch nicht die prinzipiell wichtige Frage entschieden, ob eine *im Bereich der Niere lokalisierte* oder aber eine den *Allgemeinzustand* betreffende Störung vorliegt.

Aus der umfangreichen, widerspruchsvollen Literatur seien nur solche Arbeiten kurz angeführt, die für die Entwicklung der Fragestellung nach dem Wesen der orthostatischen Albuminurie von besonderer Bedeutung sind. Die vollständige ältere Literatur findet sich in den zusammenfassenden Arbeiten von *O. Heubner*[1]), *Jehle*[2]) und *Pollitzer*[3]).

Die Kenntnis vom Vorkommen von Eiweiß im Urin auch bei *organisch Gesunden* ist relativ alt. Bereits im Jahre 1856 erwähnt *Vogel*[4]) einen Typus von intermittierender Albuminurie, von der er sagt, daß sie „nur während des Tages bestehe und ohne Zeichen von Gesundheitsstörungen einhergehe“. Die *eigentliche orthostatische Albuminurie* — dieser Name wurde ihr später von den Franzosen *Micheli* und *Le Noir* beigelegt — hat als erster *Pavy*[5]) im Jahre 1885 beschrieben; er nannte sie „*cyclische Albuminurie*“. *Stirling*[6]) hob 1887 als Ursache das Moment des „Aufgerichtetseins“ hervor und nannte sie „postural“ = aufrechtstehend, während *O. Heubner* (l. c.) sie als „orthotische“ Albuminurie bezeichnet wissen wollte, um als wesentliches Moment das des „Sichaufrichtens“ zum Ausdruck zu bringen. Auch *v. Noorden*[7]) hat in seiner Gießener Habilitationsschrift (1885) die Bedeutung des *Aufstehens* betont und auf Grund von Untersuchungen an gesunden Soldaten die Abhängigkeit der „transitorischen“ Albuminurie von der Tageszeit hervorgehoben. Er fand, daß die Eiweißausscheidung in den Vor-

mittagsstunden am größten war und nachmittags stark abnahm. Diese Abnahme des Eiweißes in den Nachmittagsstunden hielt *Edel*[8]) durch die Aufnahme des Mittagsessens veranlaßt, da er durch Verschiebung der Mittagsmahlzeit eine Verschiebung im Eintreten der Eiweißabnahme feststellen konnte. Die Ursache der Albuminurie vermutete er in einer durch die *aufrechte Körperhaltung* bewirkten Zirkulationsstörung, denn er fand die Harnmengen in Horizontallage größer als bei Aufsein. Diese Ansicht einer durch die aufrechte Körperstellung hervorgerufenen *Stauung in der Nierenzirkulation* ist bis heutigen Tages am meisten verbreitet, wobei entweder *mechanische* Einflüsse (durch Kompression der Nierengefäße durch die Wirbelsäule) oder nervöse Momente (durch Sympathicusreizung infolge Hyperfunktion des chromaffinen Systems) herangezogen werden. Die Theorie einer Kompression der Nierengefäße durch die Wirbelsäule, und zwar durch die pathologisch-lordotische Lendenwirbelsäule wurde durch *Jehle* (l. c.) aufgestellt, der bei aufrechter Haltung ein Schwinden der Albuminurie bei Korrektion der Lordose und ihr Bestehenbleiben auch im Liegen bei Bestehenbleiben der Lordose feststellen konnte. Diese Kompressionstheorie wurde gefestigt durch Befunde von *Sonne*[9]), der durch Ureterenkatheterismus feststellte, daß die orthostatische Albuminurie stets linksseitig bedingt sei, und dies durch Kompression der linken, vor der Wirbelsäule verlaufenden V. renalis erklärte. Die Befunde von *Sonne* sind allerdings nicht unwidersprochen geblieben. So fand *Götzky*[10]) durch Ureterenkatheterismus bei Orthostatikern, daß der Urin *beider* Nieren eiweißhaltig sei. *Loeb*[11]) fand später durch systematische Uutersuchungen über das Verhalten des Koranyischen Quotienten $\frac{\triangle}{\mathrm{NaCl}}$, daß das Verhältnis von Gefrierpunktserniedrigung zu prozentualem Kochsalzgehalt bei aufrechter Haltung der Orthostatiker ansteigt wie sonst nur bei Kranken mit *Herzinsuffizienz.* *Loeb* schloß daraus auf ein Insuffizientwerden der Zirkulation des Orthostatikers bei aufrechter Körperhaltung. Auch *Porges* und *Pribram*[12]) nahmen eine Zirkulationsstörung in den Nieren als Ursache der Albuminurie an, vor allem auf Grund der Beobachtung der Abnahme der Harnmenge während des Aufseins. In ihrer Hoffnung, diese Annahme durch ein Schwinden der Albuminurie bei Beseitigung der Zirkulationsstörung durch Applikation von Herz- und Gefäßmitteln erhärten zu können, wurden sie jedoch getäuscht.

Gegen die Annahme, daß allein eine durch die aufrechte Haltung gesetzte Stauung in den Nierengefäßen die orthostatische Albuminurie hervorrufe, hatte sich schon *Leube*[13]) gewandt, und zwar auf Grund von 4 Sektionsbefunden, die ausgesprochene Stauungsnieren ergaben, *ohne* daß zu Lebzeiten trotz regelmäßiger Urinuntersuchungen jemals Albumen im Urin gefunden war. *Leube* lehnte daher *Nierenstauung* als alleinige Ursache der orthostatischen Albuminurie ab und nahm für ihr Zustandekommen ein „undichtes Nierenfilter" an.

Auf die *Abnahme der Diurese* beim Wasserversuch im Aufsein gegenüber dem im Liegen weisen außer den bereits erwähnten Autoren auch *Jehle* (l. c.) und *Lichtwitz*[14]) hin, die jedoch beide betonen, daß dies auch bei *Nichtorthostatikern* in gleicher Weise vorkommen könne. *Lichtwitz* bringt die Verminderung der Harnmenge mit einem Reizzustand im Sympathicusgebiet in Zusammenhang und vermutet in dieser Sympathicusreizung die Ursache der Albuminurie. *Beckmann* und *Schlayer*[15]) sowie *v. Dziembowski*[16]) hingegen glauben in einem gesteigerten *Vagustonus* die Ursache gefunden zu haben und sahen in mehreren Fällen nach Atropinisierung eine Beseitigung der orthostatischen Albuminurie. *v. Dziembowski* hält die Vagotonie für die Folge einer Herabsetzung des Sympathicustonus, welch letztere er wiederum als Folge einer Herabsetzung der Funktion des chromaffinen Gewebes erklärt. Daß der Vagus auf die Nierensekretion anregend und

erweiternd auf die Nierengefäße wirkt, hatten die experimentellen Untersuchungen von *L. Asher*[17]) u. a. wahrscheinlich gemacht.

Die Annahme einer *Allgemeinstörung* als Ursache der orthostatischen Albuminurie, wie sie in gewisser Weise in der Auffassung einer Sympathico- bzw. Vagotonie zum Ausdruck kommt, wurde schon von *O. Heubner* (l. c.) vertreten, der die orthostatische Albuminurie als eine Entwicklungskrankheit, eine gewebliche Schwäche bezeichnete und sie in Analogie zur Rachitis setzte. Auch Allgemeinschädigungen des Organismus, z. B. durch Infektion, wurden als Ursache beschuldigt, so besonders von einigen japanischen Autoren, die einen Zusammenhang zwischen Syphilis und orthostatischer Albuminurie annehmen [zit. nach *Uyeda*[18])].

Beobachtungen des einen von uns (*Seyderhelm*) hatten ebenfalls ein auffälliges Einhergehen der *orthostatischen Albuminurie* mit einer anderen, auch auf einer Allgemeinschädigung des Organismus, wenn auch nicht infektiöser Art beruhenden Erkrankung ergeben. Es fand sich nämlich bei einem sehr hohen Prozentsatz von Patienten mit *Spätrachitis* das Bestehen einer orthostatischen Albuminurie. Diese Beobachtungen über den Zusammenhang von orthostatischer Albuminurie und Spätrachitis wurden dann von *Käte Busse*[19]) in einer Inauguraldissertation (Göttingen 1921) systematisch untersucht und führten zu folgendem Resultate: Unter 14 Fällen von frischer Rachitis tarda befanden sich 12 Orthostatiker, die beiden übrigen waren ganz leichte Rachitiker. Unter 11 Fällen von *abgeheilter*, 1 Jahr und länger zurückliegender Rachitis tarda fand sich nur noch *ein* Orthostatiker und unter 23 gesunden juvenilen Individuen nur 2 Orthostatiker. Diese Zahlen sprachen dafür, daß das Wesen der orthostatischen Albuminurie in einer Allgemeinschädigung des Organismus wurzelt. Eine im Jehleschen Sinne pathologische Lendenwirbellordose konnte *K. Busse* übrigens in keinem ihrer Fälle nachweisen. Bemerkenswert ist, daß die meisten dieser Fälle nach ca. $^1/_2$jähriger Behandlung (mit Phosphorlebertran, Kalk usw.) ein völliges Verschwinden der orthostatischen Albuminurie zeigten. In diesem Zusammenhange sind auch Beobachtungen von *Wright* und *Hingston Fox*[20]), die nach Verabreichung von milchsaurem Kalk die orthostatische Albuminurie zum Verschwinden gebracht haben, sowie solche von *Ewald*[21]) zu erwähnen, der in 3 Fällen von orthostatischer Albuminurie nach Applikation von 3mal täglich 0,5 Calc. lactic. ein Verschwinden der orthostatischen Eiweißausscheidung sah.

Außer diesen Beobachtungen weisen zahlreiche andere Tatsachen und Untersuchungen auf Funktionsanomalien der Orthostatiker hin, *die außerhalb des Bereichs der Niere* gelegen und wohl als solche *allgemein nervöser Art* aufzufassen sind. *v. d. Velden*[22]) prüfte z. B. den systolischen und diastolischen Blutdruck am Arm in 4 verschiedenen Körperlagen und fand die Werte bei Gesunden im Liegen und im Stehen annähernd gleich. Bei Patienten mit Störungen der nervösen Koordination des Kreislaufs dagegen und ebenso auch bei fast sämtlichen Orthostatikern zeigten sich im Liegen und im Stehen voneinander abweichende Werte. *Frank*[23]) vermutet die Ursache der orthostatischen Albuminurie in einer reflektorisch bedingten Vasomotorenstörung, denn es gelang ihm, durch cutane Faradisation beliebiger Körperstellen die orthostatische Albuminurie zum Verschwinden zu bringen. *Erlanger* und *Hooker*[24]) nehmen an, daß die Verschiebung der Blut- und Gewebsflüssigkeit, die beim Aufrechtstehen zwischen oberer und unterer Körperhälfte eintritt, beim Gesunden durch vasomotorische Einflüsse ausgeglichen wird, und daß dieser Ausgleich beim Orthostatiker fehlt. Die Abhängigkeit der Eiweißausscheidung der Orthostatiker von Einflüssen des vegetativen Nervensystems erhellt vor allem auch aus einer über lange Jahre durchgeführten Beobachtung von *Erich Meyer* und *Jungmann*[25]) an 4 Kindern einer Familie mit orthostatischer Albuminurie, bei denen Eiweißausscheidung nur im Anschluß an psychische Er-

regungen, wie sie durch den Gang zur Poliklinik, durch Examina, Konfirmation usw. ausgelöst wurden, auftrat.

Wie schon oben erwähnt, sieht eine Anzahl von Autoren in dem Umstande, daß die Diurese bei aufrechter Körperhaltung abnimmt, eine wichtige Stütze für die Annahme einer *Stauung in den Nierengefäßen* als Ursache der orthostatischen Albuminurie. Daß die durch die *aufrechte Stellung* bewirkte Diuresehemmung keine Eigentümlichkeit der Orthostatiker ist, ist durch frühere Untersuchungen der hiesigen Klinik [*Frehrking*[26]), Dissertation], die bei Nicht-Orthostatikern in 41 unter 50 Fällen im Liegen eine größere Diurese ergaben als im Stehen, erwiesen. Im gleichen Sinne verliefen auch die von uns fortgeführten Untersuchungen [*Seyderhelm* und *Goldberg*[27])], die bei 15 unter 18 Fällen eine Hemmung der Diurese bei aufrechter Körperhaltung ergaben. Es ließ sich zeigen, daß durch die *aufrechte Stellung* eine *Abnahme* der *renalen* und ebenso der *extrarenalen Wasserausscheidung* und demzufolge eine *Wasserretention im Vier-Stunden-Wasserversuch erfolgt.* Diese Retention war besonders stark zu beobachten nach dem Trinken von Salzwasser in aufrechter Körperhaltung, da ja Salzwasser schon an und für sich die Diurese herabsetzt. Die Tatsache der durch die aufrechte Stellung bewirkten *gleichmäßigen* Herabsetzung der renalen sowie extrarenalen Wasserausscheidung beim Normalen hatte die Annahme einer reflektorischen Beeinflussung der Wasserabgabe durch die aufrechte Körperhaltung sehr wahrscheinlich gemacht, daneben wurde noch als zweite Möglichkeit eine durch das Aufsein primär bewirkte Wasserretention in Erwägung gezogen. Es lag nahe, diese Untersuchungen über den *Einfluß der aufrechten Haltung* auf die renale und extrarenale Wasserausscheidung an Patienten mit *orthostatischer Albuminurie* zu wiederholen.

Eigene Versuche.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf 8 Patienten mit orthostatischer Albuminurie. Bei einem Patienten (Fall He.) konnten die Untersuchungen aus technischen Gründen leider nicht ganz zu Ende geführt werden. Da die in diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse in schroffem und eindeutigem Gegensatz zu unseren früheren, an *Nicht-Orthostatikern* gewonnenen Resultaten stehen, halten wir uns trotz der nicht sehr großen Zahl von Fällen für berechtigt, allgemeinere Schlußfolgerungen aus ihrem Ausfall auf den Wasserhaushalt der Orthostatiker zu ziehen.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie die in der bereits erwähnten früheren Arbeit (l. c.), in der über Wasser- und Salzwassertrinkversuche an Normalen berichtet wurde. Die Patienten erhielten morgens nüchtern nach vorherigem Urinlassen und genauer Feststellung

des Körpergewichts 1 l Leitungswasser bzw. 0,8proz. Kochsalzwasser*) zu trinken, mußten während 4 Stunden die vorgeschriebene Körperhaltung (Liegen bzw. Stehen oder Gehen) streng einhalten sowie stündlich Urin lassen und wurden nach Ablauf der 4 Stunden wiederum gewogen. Urinmengen, spezifisches Gewicht und Kochsalzgehalt wurden in den einzelnen Portionen bestimmt, außerdem noch Albumen und Gefrierpunktserniedrigung.

Abb. 1. Durchschnittswerte von 9 Nicht-Orthostatikern.

Abb. 2. Durchschnittswerte von 8 Fällen mit orthostatischer Albuminurie.

Abb. 1, die des besseren Vergleichs wegen hier nochmals angeführt sei [s. *Seyderhelm* und *Goldberg*[28]) „Über orthostatische Wasserretention"], gibt die Ergebnisse (Durchschnittswerte) der an 9 Normalen, also Nicht-Orthostatikern, gewonnenen Resultate, Abb. 2 die Durchschnittswerte der an 8 Patienten mit orthostatischer Albuminurie gewonnenen Resultate wieder. In Abb. 3—10 sind die einzelnen Wasserversuche der orthostatischen Albuminuriker dargestellt.

Beim Vergleich der Durchschnittswerte der Ausscheidung der Normalen (Abb. 1) und der Orthostatiker (Abb. 2) fällt vor allem der Unterschied in der absoluten Größe der Wasserabgabe auf. Bei den Orthostatikern sind die Harnmengen in sämtlichen 4 Phasen außer-

*) Als Salzwasser verwandten wir wiederum den 0,8proz. „Pyrmonter Salzbrunnen stark".

ordentlich groß, und besonders tritt diese starke Diurese in Erscheinung in den Salzwassertrinkversuchen, sowohl im Aufsein wie im Liegen, in denen die durchschnittliche renale Ausscheidung ca. das Doppelte der der Normalen beträgt. Dementsprechend ist die bei den Orthostatikern erfolgte Wasser*retention* nur sehr gering. Während in den Normalversuchen schon im Wassertrinkversuch bei *aufrechter* Körper-

Abb. 3. Fall Th.

Abb. 4. Fall Tü.

haltung eine Retention von 114 ccm erfolgte, die im Salzwassertrinkversuch im Liegen auf 289 ccm stieg und bei Aufsein sogar 556 ccm, also mehr als die Hälfte der getrunkenen Flüssigkeitsmenge betrug, finden wir bei den Orthostatikern nach der Aufnahme von Leitungswasser auch bei aufrechter Körperhaltung keinerlei Retention, im Salzwassertrinkversuch im Liegen eine ganz minimale von 25 ccm und im Aufsein von nur 214 ccm.

Daß diese Durchschnittszahlen kein Zufallsbefund sind, zeigt die Betrachtung der an den einzelnen Patienten gewonnenen Ergebnisse. Die Harnmengen waren in *sämtlichen* Fällen in *allen vier* Wasserversuchen — die einzige Ausnahme bildete nur der Salzwassertrinkversuch des Patienten Th. in aufrechter Körperhaltung (Abb. 3) — extrem groß, bei 7 Patienten (Abb. 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10) erfolgte weder

n den Wassertrinkversuchen (Liegen sowie Aufsein) noch im Salzwassertrinkversuch in liegender Stellung eine Wasserretention, nur im Fall Kö. Abb. 7) wurden nach Salzwasseraufnahme im *Liegen* 200 ccm Wasser etiniert. Dagegen schied dieser Patient im *Aufsein* das Liter Salzwasser innerhalb 4 Stunden *völlig* aus. In den übrigen Fällen erfolgte war im *Salzwasser*trinkversuch bei *Aufsein* eine Retention; sie betrug

1 Liter Wasser: im Liegen, im Aufsein; 1 Liter Salzwasser: im Liegen, im Aufsein
renale Ausscheidung: 1264, 814, 1548, 598
extrarenale Ausscheidung: 136, 486, 352, 202
Retention: 0, 0, 0, 200

Abb. 5. Fall Si.

1 Liter Wasser: im Liegen, im Aufsein; 1 Liter Salzwasser: im Liegen, im Aufsein
renale Ausscheidung: 1242, 1035, 788, 580
extrarenale Ausscheidung: 358, 165, 312, 220
Retention: 0, 0, 0, 200

Abb. 6. Fall Ge.

ber in 4 Fällen nur 200 ccm (Abb. 3, 4, 5, 6). in einem Fall 300 ccm Abb. 8) und stieg nur im Falle Hg. auf 400 ccm (Abb. 9).

Es könnte der Einwand erhoben werden, daß es sich bei der *eschleunigten Wasserausscheidung der Orthostatiker* nicht um eine Eigentümlichkeit der Patienten mit orthostatischer Albuminurie handelt, sondern daß überhaupt Individuen von sog. orthostatischem Typus, ber ohne orthostatische Albuminurie in gleicher Weise im Wasserversuch reagieren. Sind doch die Orthostatiker meist lang aufgeschossene Menschen von grazilem Körperbau und relativ geringem Körpergewicht. Daß das Körpergewicht von gewissem Einfluß auf die Wasserausscheidung im Trinkversuch ist, indem Fette erheblich weniger ausscheiden als Magere, ist bekannt [*Siebeck*[29])]. Es sei deswegen besonders darauf

hingewiesen, daß unsere früheren Normalversuche an Individuen angestellt sind, deren Körpergewicht durchweg das der Orthostatiker der obigen Versuchsreihe nicht überstieg, ja häufig sogar geringer war, und daß sich unter ihnen auch Individuen von sog. orthostatischem Typus fanden, ohne daß jemals eine auch nur annähernd gleiche Wasserausscheidung aufgetreten wäre.

Abb. 7. Fall Kö.

Abb. 8. Fall Li.

Daß bei Patienten mit orthostatischer Albuminurie die Menge des im Wasserversuch innerhalb 4 Stunden sezernierten Harns die normale Zahl überschreitet, hat auch *Uyeda* (l. c.) gefunden. Er stellt diese „überschießende Ausscheidung der orthotischen Niere“ in Gegensatz zu der von anderen Autoren betonten Oligurie der Orthostatiker und führt diese überschießende Wasserausscheidung auf eine „Überempfindlichkeit der Nierengefäße“ infolge Labilität des vegetativen Nervensystems und auf verminderte Rückresorption infolge funktioneller Schwäche der Tubuli zurück. Auch *Pollitzer* (l. c.) erwähnt die „klinostatische“, soll heißen im Liegen erfolgende Polyurie der Orthostatiker und sieht in dieser „klinostatischen Polyurie“ ein spezifisches Phänomen der Orthostatiker, nämlich das Zeichen einer klinostatischen abnorm

hohen Zirkulationsgeschwindigkeit in der Niere. Daß es sich bei der orthostatischen Albuminurie nicht nur um eine „klinostatische“, sondern um eine klinostatische *und* orthostatische Polyurie handelt, geht aus unseren Untersuchungen hervor. Die Ursache der Albuminurie glaubt *Pollitzer* außer in Zirkulationsstörungen in einer auf dem Wege

Abb. 9. Fall Hg.

Abb. 10. Fall He.

des vegetativen Nervensystems erfolgenden reflektorischen Beeinflussung der Nierenepithelzelle zu sehen. Er spricht von einem „orthostatischen Reflex“; „das Aufstehen der Orthostatiker bringt einen komplizierten Reflexmechanismus zum Abrollen; das Auftreten dieses Reflexmechanismus ist an den Übergang von der passiven, innervationslosen Rückenlage in die aktive, mit allen möglichen Konsequenzen verbundene wirklich aufrechte Haltung geknüpft.“

Die Ursache der orthostatischen Albuminurie wurde von einigen Autoren auch auf eine infantile, in der Entwicklung zurückgebliebene Niere zurückgeführt [*Volhard*[30])], so wie *H. Strauss*[31]) einen großen Teil der Fälle von orthostatischer Albuminurie der großen Gruppe des Infantilismus zurechnet. Auch bei dieser Auffassung erscheint die

Polyurie der Orthostatiker erklärlich, da ja Beobachtungen im Tierexperiment und von *Veil* bei Cystennierenkranken gezeigt haben, daß das nicht entzündete, nicht degenerierte Nierengewebe polyurisch arbeitet, sobald es dem Gesamtkörper gegenüber an Ausdehnung stark unterproportional ist. Die orthostatische Störung glaubt *Veil*[32]) nicht in den Nieren, sondern in allgemeinen Zirkulationsverhältnissen suchen zu müssen. Er sah bei einem Orthostatiker, einem 25jährigen Studenten, auf einen Bettruhetag hin eine bedeutende Vermehrung der 24stündigen Harnmenge und schreibt hierüber: „Zweifellos beteiligen sich die übrigen Organe der Wasserelimination mit daran. Anders wäre es gar nicht zu verstehen, daß eine derartige Wasserflut plötzlich durch die Nieren gehen kann, ohne daß das Körpergewicht abnimmt, wenn wir nicht annehmen wollen, daß das zuungunsten extrarenalen Wasserverlustes geschieht.“

Das Bestehen einer eigenartigen Korrelation zwischen renaler und extrarenaler Ausscheidung erhellt auch bei Betrachtung unserer Versuche. Vor allem in den Fällen Th. und Tü. beim *Salzwassertrinkversuch* (Abb. 3 und 4) sowie in den Fällen Si. und Kö. beim *Wasser*trinkversuch in *aufrechter* Haltung (Abb. 5 und 7), ferner, wenn auch nicht ganz so stark, im Fall Li. beim Wasser- und im Fall Kö. auch beim Salzwassertrinkversuch im Aufsein (Abb. 8 und 7) fallen die gänzlich aus der Reihe herausspringenden sehr großen Mengen der extrarenalen Wasserabgabe auf. Durch diese gesteigerte extrarenale Ausscheidung erfolgte z. B. im Falle Th. (Abb. 3), obwohl von dem getrunkenen Liter Salzwasser im Aufsein nicht mehr als 295 ccm den Organismus auf renalem Wege verließen, eine Retention von nur 200 ccm und im Falle Tü. (Abb. 4), in dem die Diurese nach Salzwasseraufnahme und aufrechter Körperhaltung 355 ccm betrug, eine Retention von ebenfalls nur 200 ccm. Auch die extrarenale Ausscheidung von 486 ccm des Patienten Si. (Abb. 5) und die von 612 ccm des Patienten Kö. (Abb. 7) im Wassertrinkversuch bei aufrechter Haltung sind als das Maß des Normalen weit überschreitend anzusehen. Nach dem Ausfall dieser Versuche müssen Beziehungen zwischen renaler und extrarenaler Ausscheidung angenommen werden, indem in einem Teil der Fälle durch einen Wasserstoß, wie er im Wassertrinkversuche in der plötzlichen Aufnahme von 1 l Flüssigkeit gegeben ist, nicht nur die renale, sondern auch die *extrarenale* Ausscheidung eine enorme Steigerung erfährt, in anderen Fällen bei starker Hemmung der Diurese eine dementsprechende Vermehrung der extrarenalen Ausscheidung eintritt. Bei Betrachtung der Kurven letzterer Fälle gewinnt man den Eindruck, als träten die extrarenalen Wasserausscheidungsorgane, also Haut und Lunge, vikarierend für die Nieren ein, als suche der Organismus sich der Wassermengen, die er auf renalem Wege nicht eliminieren kann, auf extrarenalem zu entledigen.

Der Ausfall der beschriebenen Trinkversuche dürfte als ein weiteres rgument dafür anzusprechen sein, daß es sich bei der orthostatischen lbuminurie nicht um die isolierte Störung eines einzelnen Organs, twa der Niere, handelt. Es scheint vielmehr, als fehle dem Organismus es Orthostatikers die Fähigkeit der Wasser*retention*. Und zwar kann ie Ursache hierfür nicht oder zum mindesten nicht allein in der Niere, twa im Sinne eines „undichten Nierenfilters“ nach *Leube* (l. c.) oder iner im Verhältnis zum Gesamtorganismus zu kleinen Niere zu suchen ein, sondern muß auf extrarenalen Faktoren beruhen.

Die Beziehungen zwischen renaler und extrarenaler Ausscheidung glau- en wir in reflektorischen Vorgängen auf dem Wege des vegetativen Ner- ensystems erblicken zu müssen. Beim Nicht-Orthostatiker wird, wie aus bb. 1 ersichtlich und in einer früheren Arbeit (l. c.) des näheren aus- eführt ist, durch die aufrechte Körperhaltung renale und extrarenale Aus- cheidung in *gleichem* Maße blockiert. Als wahrscheinliche Ursache ieser gleichmäßigen Blockierung der renalen und extrarenalen Wasser- usscheidung hatten wir einen auf nervösem Wege hervorgerufenen eflektorischen Vorgang angenommen. Beim Orthostatiker scheint ieser „Reflex“ gestört zu sein. Zwar bestand bei den Patienten Ge. nd Hg. (Abb. 6 und 9) eine ziemlich gleichmäßige Herabsetzung der enalen und extrarenalen Wasserausscheidung bei aufrechter Körper- altung. Bei allen übrigen Orthostatikern jedoch sahen wir ein Gleich- leiben oder sogar erhebliches Ansteigen der extrarenalen Ausscheidung m Aufsein gegenüber der im Liegen.

Wir können uns nicht der Ansicht *Uyedas* (l. c.) anschließen, der ie vermehrte Diurese des Orthostatikers auf nephrogene Einflüsse urückführt und extrarenale Faktoren ausschließen zu dürfen glaubt, a in seinen Fällen keine auffallenden Gewichtsveränderungen nach- uweisen waren. An Patienten mit orthostatischer Albuminurie sind ie Anzeichen einer besonders ausgesprochenen Labilität des vegetativen Nervensystems stets nachzuweisen, und in dieser Labilität und gesteiger- en Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems dürfte auch wohl ie Ursache für den veränderten Ablauf der Trinkversuche zu suchen sein. Bekannt ist ja auch die plötzlich einsetzende und mehr oder weniger asch vorübergehende Polyurie bei den verschiedenartigsten Zuständen unktioneller oder organisch-nervöser Art, wie z. B. bei der Migräne und bei der Epilepsie.

Neben der Annahme einer *nervösen Ursache der vermehrten Wasser- usscheidung der Orthostatiker* käme noch als zweite Möglichkeit die schon angedeutete Annahme einer *herabgesetzten Fähigkeit des Organis- mus zur Fixation des Wassers* in Frage. Vielleicht spricht jedoch die Tatsache des Fehlens des beim Nichtorthostatiker vorhandenen „ortho- statischen Reflexes“ — womit nicht der beim Orthostatiker vorhandene

„orthostatische Reflex“ im Sinne *Pollitzers* (l. c.), sondern die bei Nichtorthostatiker durch die aufrechte Haltung bewirkte, gleichmäßig Blockierung der extrarenalen und renalen Wasserausscheidung gemein ist — dafür, auch die Polyurie der Orthostatiker auf nervöse Einflüss und nicht auf eine herabgesetzte Fähigkeit der Gewebe zur Wasser retention zurückzuführen.

Im übrigen ließ die Untersuchung der *Kochsalzausscheidung* durc den Urin keine Besonderheiten erkennen, insbesondere konnte in de Salzwassertrinkversuchen keine verzögerte oder herabgesetzte Aus scheidung festgestellt werden, wie sie *Uyeda* (l. c.) in der Mehrzah seiner Fälle gefunden hatte.

Zusammenfassung.

1. Bei der *orthostatischen Albuminurie* ergibt der Trinkversuch sowohl mit Wasser wie mit Salzwasser — sowohl im Liegen wie im Aufsein — *eine wesentlich größere Harnflut als beim Nicht-Orthostatiker*

2. Während der *Nicht*-Orthostatiker nach Trinken von 1 l *Salzwasser* im Liegen durchschnittlich nur ca. $^1/_2$ l und im Aufsein nur $^1/_4$ l renal ausscheidet, beträgt beim orthostatischen Albuminuriker die analoge renale Ausscheidung 1 l bzw. $^1/_2$ l Wasser!

3. Die beim *Nicht*-Orthostatiker durch die aufrechte Körperhaltung bewirkte Hemmung der *extrarenalen* Ausscheidung wird beim Orthostatiker meist vermißt. Es kommt vielmehr in der Mehrzahl der Fälle von orthostatischer Albuminurie zu einer bedeutenden *Vermehrung der extrarenalen Ausscheidung im Aufsein gegenüber der im Liegen.*

4. Die beim *Orthostatiker* während des 4stündigen Trinkversuchs erfolgende Wasser*retention* ist *sowohl im Wasser- wie im Salzwassertrinkversuch nur ganz minimal.* Lediglich im Salzwassertrinkversuch in aufrechter Haltung kommt es zu einer nennenswerten Wasserretention; sie beträgt jedoch durchschnittlich weniger als $^1/_4$ der getrunkenen Flüssigkeitsmenge, während beim *Nicht*-Orthostatiker im analogen Trinkversuch mehr als die Hälfte retiniert wird.

5. Diese bei *orthostatischer Albuminurie* gefundenen Resultate, die im wesentlichen durch ein *abnormes Überschießen der renalen und extrarenalen Wasserausscheidung im Wasser- sowie Salzwassertrinkversuch bei liegender sowie aufrechter Körperhaltung charakterisiert sind,* stellen eine Funktionsstörung dar, die von der eigentlich *lordotischen Haltung* völlig unabhängig ist. Dies Verhalten ist wohl in dem Sinne zu deuten, *daß bei der orthostatischen Albuminurie* — abgesehen von der Eiweißausscheidung bei lordotischer Haltung — *tiefgreifende Störungen im allgemeinen Wasserhaushalt bestehen.*

Literatur.

[1]) *Heubner, O.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**. 1908. — [2]) *Jehle*, [E]rgebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **12**. 1913. — [3]) *Pollitzer*, „Ren juvenum". [U]rban und Schwarzenberg 1913. — [4]) *Vogel*, Hanbduch der speziellen Pathologie [u]nd Therapie. Bd. VI, 2. — [5]) *Pavy*, Brit. med. assoc. Cardiff. 1885. — [6]) *Stirling*, [L]ancet 1887. — [7]) *v. Noorden*, Gießener Habilitationsschrift 1885; Dtsch. Arch. [f.] klin. Med. **38**. 1886. — [8]) *Edel*, Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 46/47. — [9]) *Sonne*, Zeitschr. f. klin. Med. **90**. 1921. — [10]) *Götzky*, Jahrb. f. Kinderheilk. [1]910. — [11]) *Loeb*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**. 1905. — [12]) *Porges* und *Pribram*, [D]tsch. Arch. f. klin. Med. **90**. 1907. — [13]) *Leube*, Virchows Arch. f. pathol. [A]nat. u. Physiol. **72**. 1878; Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 3. — [14]) *Licht[w]itz*, Praxis der Nierenkrankheiten. 1925. — [15]) *Beckmann* und *Schlayer*, Münch. [m]ed. Wochenschr. 1918, Nr. 27. — [16]) *v. Dziembowski*, Therapie d. Gegenw. [1]916, S. 326. — [17]) *Asher, L.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 34. — [18]) *Uyeda*, [Z]eitschr. f. klin. Med. **97**. 1923 u. Mitt. d. med. fak. Tokyo **31**, H. 2. 1923. — [19]) *Busse, Käte*, Inaug.-Diss. Göttingen 1921. — [20]) *Wright* und *Hingston Fox*, [z]it. nach *Heubner*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**. 1908. — [21]) *Ewald*, [z]it. nach *Heubner*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2**. 1908. — [22]) *v. d. Velden*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 24; Ber. d. rhein.-[w]estf. Ges. f. inn. Med. u. Nervenheilk. — [23]) *Frank*, Inaug-.Diss. Straßburg 1908. — [24]) *Erlanger* und *Hooker*, Johns Hopkins hospital reports **12**. 1904. — [25]) *Meyer, [E]rich* und *Jungmann*, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1914. — [26]) *Frehrking*, Inaug.-[D]iss. Göttingen. — [27]) *Seyderhelm* und *Goldberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**, H. 2. — [28]) *Seyderhelm* und *Goldberg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 31. — [29]) *Siebeck*, [H]andbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. XVII, 3, S. 186. — [30]) *Volhard*, Handbuch der inn. Medizin von Mohr und Staehelin. Bd. III, 2. — [31]) *Strauss, H.*, Die Nephritiden. Urban und Schwarzenberg 1920. — [32]) *Veil*, [M]ünch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 49.

(Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Westend
Direktor: Professor *F. Umber.*)

Insulin und Wasser-Salzhaushalt bei nichtdiabetischen Säuglingen und Erwachsenen.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen bei Gesunden, Insipidus-, Basedow- und Leberkranken.

Von

Dr. Walter B. Meyer,
Assistenzarzt,
jetzt leitender Arzt am Sanat. Dr. *Schütz,* Wiesbaden.

Dr. H. Seckel,
Assistenzarzt
der Kinderstation.

und **Dr. A. Kallner,**
Volontärarzt.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. November 1926.)

Das Problem der Wirkung hormonaler Produkte auf den Wasserstoffwechsel ist besonders unter dem Einfluß der physikalischen Chemie ein ertragreiches Feld experimenteller und klinischer Forschungen geworden. Für Schilddrüsenprodukt, Adrenalin, Hypophysin und Ovarialextrakte haben zahlreiche Untersuchungen nachgewiesen, wie sie regulierend, hemmend und fördernd in den Flüssigkeitsaustausch des Körpers eingreifen. In die Reihe der endokrinen Produkte ist als neues Glied das *Inselhormon* getreten. Wer je die zauberhaften Wirkungen sah, die das Insulin bei der Wasserretention des ausgetrockneten Diabetikers ausübt, wird nicht daran zweifeln, daß dem Pankreashormon bedeutende Funktionen in der Regulation des Wasserstoffwechsels bei dieser Krankheit zukommen. Hat das Insulin eine solche Aufgabe auch beim Nichtdiabetiker? Der Beantwortung dieser Frage sind die Untersuchungen gewidmet, über die im folgenden berichtet wird.

Wir waren auf unserer Abteilung in der Lage, diese Untersuchungen zu gleicher Zeit an Erwachsenen und Säuglingen durchzuführen. Dabei hat sich gezeigt, daß gerade der jugendliche Organismus zum Studium der physiologischen Wasserhaushaltwirkung des Insulins in hervorragendem Maße geeignet ist.

Teil I. Methodisches.

Als Grundversuch zum Studium der Insulinwirkung auf den Wasserhaushalt des nichtdiabetischen Menschen erschien uns am geeignetsten der *Wasserversuch* nach *Strauss* und *Volhard*, wie ihn auch *Vollmer* und *Serebrijski*[10, 11]), *Adlersberg*[12]) u. a. bereits zum gleichen Zweck angewandt haben. Nach Verabreichung der Versuchsflüssigkeit wurde im 4stündigen *Hauptversuch* der Wasserumsatz genau verfolgt und eine 20stündige *Nachperiode* angeschlossen. Zwischen zwei 24stündigen Versuchsperioden lag stets mindestens 1 versuchsfreier Tag. Dem eigentlichen *Insulinversuch* ging jedesmal ein *Kontrollversuch* ohne Insulin voraus. Wir gaben subcutane Injektionen des dänischen Präparates *Insulin Leo*, das zur Behandlung der Diabetiker unserer Stoffwechselabteilung am meisten verwandt wird.

Die *Einzelheiten* der Versuchsanordnung waren folgende:

In einer Periode von quantitativ und qualitativ gleichmäßiger Zufuhr einer überwiegend neutralen oder alkalischen Grundnahrung erfolgte die *Flüssigkeitszufuhr* bei Erwachsenen morgens nüchtern, bei Säuglingen [nach *Rominger*[13])] mindestens 3—4 Stunden nach der Frühmahlzeit, im allgemeinen also zwischen 8 und 9 Uhr morgens. — Das *Körpergewicht* wurde kurz vor dem Trinken, sodann 4 Stunden lang in stündlichen Abständen festgestellt. Die Versuchspersonen hielten mit einer Ausnahme Bettruhe ein, so daß mit einer Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Muskeltätigkeit oder aufrechte Haltung [*Grunewald* und *Rominger*[14]), *Seyderhelm* und *Goldberg*[15])] nicht zu rechnen ist. — Der *Harn* wurde während des Hauptversuchs stündlich sowie in der Nachperiode gesammelt, und zwar bei den durchweg männlichen Säuglingen durch einfaches Vorbinden des Erlenmeyer-Kölbchens. Von allen 5 Harnportionen wurde Menge und spezifisches Gewicht bestimmt. Im Gesamtharn des Hauptversuchs und der Nachperiode titrierten wir Chlor nach *Volhard* und *Arnold*[1]) und berechneten daraus den prozentischen und den absoluten Kochsalzgehalt. Die von Säuglingen etwa entleerten Faeces wurden während der Hauptperiode gewogen und blieben im übrigen unberücksichtigt. — Die *extrarenale* Wasserabgabe, d. h. die Summe von Perspiration, Transpiration und Exspiration, wurde aus der stündlichen Differenz: Gewichtsabnahme minus Harnmenge (evtl. minus Stuhlmenge) berechnet. — In zahlreichen Fällen untersuchten wir ferner das *Capillarblut* — entnommen in U-förmigen Glaskapillaren — kurz vor und in bestimmten Zeitintervallen nach der Flüssigkeitszufuhr auf Erythrocytenzahl im Kubikmillimeter sowie auf Serumrefraktometerwert (Einfachbestimmungen nach *Pulfrich-Reiss*) und Serumchlorgehalt (Mikromethode nach *Bang*, Mittelwerte aus Doppelbestimmungen, auf Kochsalz berechnet). — Das *Insulin* wurde in 2 Dosen, die Hälfte der Gesamtmenge zu Beginn des Versuches, die Hälfte nach 2 Stunden gegeben. Die Einzelheiten der Dosierung gehen aus der Besprechung der Versuche hervor.

Teil II. Versuche an Säuglingen.

Als *Versuchsobjekte* dienten künstlich ernährte, männliche Säuglinge im Alter von 3 Wochen bis 11 Monaten. Sie waren zum Teil vollkommen gesund (Begleitkinder von kranken Müttern), zum Teil von Infekten und Durchfallskrankheiten geheilt, zum Teil mit konstitutionellen Störungen behaftet (Frühgeburt, exsudative Diathese, leichte Rachitis und alimentäre Anämie). Das Körpergewicht war in 9 Fällen normal, in 10 Fällen mehr oder weniger unternormal. Die hierdurch be-

dingte Neigung zur Wasserretention (*Lasch*[16]) konnten wir vernach lässigen, da es uns nur auf Vergleichswerte am selben Kinde, nicht au die absoluten Gewichte ankam. Hingegen wurde streng auf Fieber freiheit geachtet, da zufälliges Fieber Wasser retiniert [*v. Leyden*[5] *Lasch*[16]), *Block*[17]), *L. F. Meyer*[18]), *Hirsch*[19])]. Ausgeschlossen waren ferner alle Fälle mit renalen und idiopathischen Ödemen, letztere vor allem in den angeführten Krankheitszuständen (vgl. *L. F. Meyer*[9]).

Die *Grundnahrung* war eine möglichst normale (die üblichen Milch verdünnungen, Vollmilch, Milch- und Gemüsebrei) und blieb auch an den Versuchstagen unverändert. Nur in einigen, später zu erwähnenden Fällen bekamen die Säuglinge saure Nahrung (Eiweißmilch, Buttermilch) Etwa gegebene Medikamente wurden in den Versuchsperioden abgesetzt

Die zugeführte *Flüssigkeitsmenge* betrug nach dem Vorgang von *Lasch*[16]), *Ohlmann*[21]) und *Block*[17]) bei Säuglingen im ersten Lebens vierteljahr 100 g, im zweiten 150 g, im dritten und vierten 200 g. Di Versuchsflüssigkeit wurde je nach ihrer Art und der Trinkfähigkeit de Kindes aus der Flasche oder per Sonde gegeben. Speikinder kamen nicht zur Verwendung.

Die *Dosierung des Insulins* mußte erst empirisch festgelegt werden da *in der Literatur* keine Erfahrungen darüber in kurzfristigen Trink versuchen am Säugling vorliegen. *Vollmer* und *Serebrijski*[11]) haben nu an älteren (9 und 5jährigen) Kindern Insulinwasserversuche angestell und dabei 8—9 Einheiten verwendet. An Säuglingen sind stets nu mehrtätige Insulinperioden bei kompletter Ernährung durchgeführ worden. So gab *Vogt*[22]) bei Neugeborenen täglich 1 E., *Stern*[22a]) be Säuglingen 1 E. pro kg Körpergewicht. Schon bei täglich 2 E. sahen *Vollmer* und *Serebrijski*[11]) im ersten Lebensvierteljahr „leicht to xische Erscheinungen"; im übrigen gaben sie im ersten Halbjahr be gesunden Kindern 3mal täglich 4—5 E., bei leicht hypotrophischen 2mal 5 E. Bei dystrophischen Säuglingen verwandten *Buttenwieser*[23] und *Tetzner* und *Ebel*[24]) täglich 1mal 5 bis 3mal 7 E. Die Grenzen der Insulindosierung liegen also im ersten Lebensjahre bei voller Er nährung zwischen 1 und 21 E. täglich. Demgegenüber stellen unsere *eigenen Versuche* in der großen Mehrzahl eine kurzfristige Hunger periode dar, in der die Insulinwirkung voraussichtlich stärker zur Geltung kommen würde. Wir spritzten daher nach sorgfältigen Vorversuchen *im ganzen 1. Lebensjahr 2—6 E. in geteilter Dosis nach folgender Regel In den ersten 6 Monaten gibt die Zahl der Monate die untere Grenze, die Zahl der Kilogramme Körpergewicht die obere Grenze der wirksamen Insulindosis an; im ganzen zweiten Halbjahr genügten 6 E.* Die Wirksam keit der Dosis geht aus dem Auftreten von leichten hypoglykämischen Erscheinungen hervor [Schweiß, Unruhe, Abkühlung usw.*)]. Besonders

*) Auf Blutzuckerbestimmungen wurde verzichtet.

Tabelle 1.

Prot. Nr. 8. *H. S.*, 4 Monate alt, gesund. Grundnahrung: Zwiemilch. W. V. ohne und mit Insulin.

Datum	Zeit	Körpergewicht g	Harn			Extrarenale Ausscheidung in g	Blut			Bemerkungen
			Menge ccm	Spezif. Gewicht	NaCl		Serum-NaCl %	Serum-Eiweiß %	Erythroc. Mill.	
7. VIII. 1926	8 Uhr	5440	—	—	—	—	0,702	6,62	4,0	150 ccm Tee
	8 „ 20 Min.	—	—	—	—	—	0,651	6,08	—	
	9 „	5560	36	1007	} 0,45 %	0	0,668	6,17	—	
	10 „	5470	80	1002		4	0,645	6,34	3,7	
	11 „	5460	0	—		10	—	—	—	
	12 „	5430	20	1010		10	0,642	6,27	4,2	
	Summe:	**−10**	136	**1006**	**0,61 g**	24	**−0,060**	**−0,54**	**−0,3**	160 g } Gesamtausscheidung
	% der Einfuhr:	—	**91**	—	—	**16**	—	—	—	**107%**
	Nachperiode:	—	390	1010	0,36 % / 1,40 g	—	—	—	—	—
9. VIII. 1926	8 Uhr	5410	—	—	—	—	0,668	5,90	3,8	150 ccm Tee + *2 E. Insulin Leo*
	8 „ 20 Min.	—	—	—	—	—	0,650	6,25	—	
	9 „	5520	50	1007	0,42 %	0	0,657	6,45	3,9	
	10 „	5490	0	—	—	20	—	—	—	*2 E. Insulin Leo*
	11 „	5470	0	—	—	20	—	—	—	Schweiß
	12 „	5450	0	—	—	20	0,654	6,66	4,0	
	Summe:	**+40**	50	**1007**	**0,21 g**	60	**−0,018**	**+0,76**	**+0,2**	110 g } Gesamtausscheidung
	% der Einfuhr:	—	**33**	—	—	**40**	—	—	—	**73 %**
	Nachperiode:	—	295	1010	0,31 % / 0,91 g	—	—	—	—	—

Tabelle 2. *Wasserversuche.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Protok. Nr.	Name Alter	Zustand des Kindes (Gewicht)	Trinkmenge (Reaktion der Nahrung)	Insulin-Dosis in E.	Gewichtsbilanz	Wasserausscheidung in % der Einfuhr			Insulin-Wasser-Retention		Harn NaCl		Blut (max Abweichun Nüchtern	
						Gesamt	Renal	Extrarenal	g	% der Einfuhr	%	g	Serum NaCl	Serum Eiweiß
		g	g		g	%	%	%					%	%
1	*H. E.* $^3/_4$ Mon.	Gesund (3400)	100 (neutral)	$1^1/_2+1^1/_2$	−20 −20	120 120	60 19	60 101	±0	**0**	0,22 0,40	0,13 0,07	−0,052 −0,036	−0,7 −0,97
2	*M. St.* 1 Mon.	Gesund (3200)	100 (neutral)	$1^1/_2+1^1/_2$	+10 +30	90 70	67 49	23 21	+20	**20**	0,40 0,43	0,26 0,21		
3	*G. T.* 2 Mon.	Gesund (4800)	100 (neutral)	2+2	−40 +30	140 70	110 28	30 42	+70	**70**	— —	— —		
4	*H. Sch.* 2 Mon.	Ekzem in Heilung (4800)	100 (sauer)	1+1	−15 +40	115 60	81 21	34 39	+55	**55**	0,30 0,52	0,24 0,11		
5	*W. K.* 2 Mon.	Hypotrophie (3400)	100 (neutral)	1+1	−50 ±0	150 100	101 42	49 58	+50	**50**	0,22 0,60	0,22 0,25		
6	*P. P.* 3 Mon.	Frühgeburt (3500)	150 (sauer)	$1^1/_2+1^1/_2$	−35 ±0	123 100	108 14	15 86	+35	**23**	0,21 0,17	0,34 0;03	+0,099 −0,024	−0,34 −0,41
7	*H. K.* 3 Mon.	Exsudative Diathese (5000)	150 (neutral)	2+2	−50 +80	133 47	73 0	60 47	+130	**86**	0,27 0,00	0,29 0,00		
8	*H. S.* 4 Mon.	Gesund (5500)	150 (sauer)	2+2	−10 +40	107 73	91 33	16 40	+50	**33**	0,45 0,42	0,61 0,21	−0,060 −0,018	−0,54 +0,76
9	*W. S.* 4 Mon.	Gesund (6900)	150 (neutral)	3+3	−60 −10	140 107	78 53	62 54	+50	**33**	0,40 0,16	0,50 0,13		
10	*G. S.* 5 Mon.	Leichte Anämie (5700)	150 (neutral)	2+2	−60 −10	140 107	123 65	17 42	+50	**33**	— —	— —		
11	*W. P.* 5 Mon.	Geheilte Atrophie (5300)	150 (sauer)	3+2	−30 +30	120 80	80 7	40 73	+60	**40**	0,18 0,35	0,21 0,03	−0,034 +0,014	−0,43 +0,27
12	*H. P.* 6 Mon.	Gesund (6900)	200 (neutral)	3+2	−80 −10	140 105	102 22	38 83	+70	**35**	0,28 0,70	0,58 0,31		
13	*R. A.* 6 Mon.	Gesund (6700)	200 (neutral)	3+2	−110 ±0	155 100	100 45	55 55	+110	**55**	0,37 0,34	0,73 0,30		
14	*H. K.* 6 Mon.	Gesund (7500)	200 (neutral)	3+2	−110 +50	155 75	99 3	56 72	+160	**80**	0,24 0,36	0,48 0,02	−0,067 −0,053	−0,44 +0,22
15	*G. K.* 7 Mon.	Leichte Rachitis (6500)	200 (neutral)	3+3	−130 +10	165 95	135 49	30 46	+140	**70**	0,26 0,32	0,72 0,31	−0,054 +0,042	−0,48 +0,58
16	*H. W.* 8 Mon.	Exsudative Diathese (6400)	200 (salzarm neutral)	3+3	−60 −20	130 110	110 62	20 48	+40	**20**	0,10 0,25	0,21 0,31		
17	*S. R.* 8 Mon.	Hypotrophie (6300)	200 (neutral)	3+3	−60 +70	130 65	77 29	53 36	+130	**65**	0,21 0,60	0,32 0,34		
18	*H. Z.* 11 Mon.	Ekzem (8200)	200 (neutral)	3+3	−80 +40	140 80	112 55	28 25	+120	**60**	0,21 0,19	0,47 0,21	−0,070 −0,019	−0,26 +0,40

empfindlich sind junge Säuglinge (s. u.; vgl. *Vollmer* und *Serebrijski*[11]). Nur ganz vereinzelt mußten Versuche wegen schwererer Hypoglykämien abgebrochen werden. Eine Schädigung der Säuglinge durch das Insulin wurde nie gesehen.

Da nicht alle *Versuchsprotokolle* veröffentlicht werden können, so sei ein Beispiel kurz wiedergegeben (Tabelle 1). In ihm bedeutet die unter „Körpergewicht" fettgedruckte Zahl die Differenz zwischen dem Gewicht am Ende des Versuchs und dem zu Beginn in nüchternem Zustand; ist sie negativ, so war die Wasserabgabe überschießend, ist sie positiv, so wurde Wasser retiniert. Die renale und die extrarenale Wasserausscheidung ist in Prozenten der Einfuhr berechnet; die Summe beider Zahlen ergibt die prozentische Gesamtwasserausscheidung. Neben den spezifischen Gewichten des Harns dient die prozentuale und die absolute Kochsalzausscheidung als brauchbarer Vergleichswert. In den Blutwertrubriken sind die maximalen Abweichungen vom Nüchternwert in absoluten Zahlen markiert (auf ihre prozentuale Berechnung wurde verzichtet, da es nur auf die *Richtung* des Ausschlages ankommt).

A. Wasserversuche.

Als Versuchsflüssigkeit diente schwarzer Tee, der mit Leitungswasser hergestellt wurde. Der dadurch bedingte konstante Fehler gegenüber der Zufuhr von Aqua dest. konnte als sehr klein vernachlässigt werden.

Die Hauptversuchsergebnisse sind in folgender Übersichtstabelle zusammengestellt (Tabelle 2). In ihr sind die Säuglinge dem Alter nach geordnet. In jedem Fall folgen untereinander der Kontrollversuch und der Insulinversuch. Die Wirkung des Insulins auf den Wasserhaushalt (Spalte 9 und 10) ergibt sich aus der Differenz zwischen den Gewichtsschwankungen in beiden Versuchen (s. Spalte 5) bzw. zwischen den prozentualen Gesamtwasserausscheidungen (s. Spalte 6).

1. Wasserbilanz.

Der Einfluß des Insulins auf die *Wasserbilanz* des Säuglings im Wasserversuch geht aus Tab. 2 und 3, I hervor. In Tab. 3 sind aus Gründen der Raumersparnis auch die Durchschnittswerte der Wasserbilanzen unserer übrigen Säuglingsversuche vereinigt (II—VII).

Während also im *Wasserversuch* (I) die *Gesamtwasserausscheidung* ohne Insulin, entsprechend den Erfahrungen anderer Autoren [(*Wengraf*[25]), *Stranski* und *Weber*[26]), *Lasch*[16]), *Block*[17]), *Hirsch*[19]) u. a.)] stark überschießend ist (Grenzwerte 90 und 165%), bleibt sie unter Insulin im Durchschnitt hinter der Zufuhrmenge zurück (Grenzwerte 47 und 120%). Dementsprechend ist die 4stündige *Gewichtsbilanz* ohne Insulin bis auf eine Ausnahme negativ (Grenzwert + 10 und — 130 g), mit Insulin durchschnittlich positiv (Grenzwerte — 20 und + 80 g; 10 mal positiv, 5mal negativ, 3mal + 0). Das *Stundenmaximum* der Gesamtwasserausscheidung fällt in 14 Wasserversuchen ohne Insulin auf die 2. Stunde, je 2mal auf die 1. bzw. 3. Stunde (zweitjüngster Säugling und Frühgeburt Nr. 2 und 6 der Tab. 2, bzw. zwei ältere exsudative Säuglinge Nr. 15, 16); unter Insulin fehlt jegliche Regel. Die *renale Ausscheidung* ohne Insulin, die zwischen 60 und 135% der Einfuhr schwankt, erreicht ebenfalls ihren Höhepunkt in der 2. Stunde und klingt nach 3 Stunden

Tabelle 3.

Art der Versuchsflüssigkeit. (Zahl der Versuche)	Insulin	Gewichtsbilanz g	Wasserausscheidung in % der Einfuhr			Insulinwasser-Retention	
			Gesamt %	Renal %	Extrar. %	g	% der Einfuhr
I. Wasser (18)	a) ohne Insulin	— 51	133	95	38		
	b) mit „	+ 19	87	33	54	70	**46**
II. Na-Salzwasser (7)	a) ohne „	+ 51	67	31	36		
	b) mit „	+ 78	52	15	37	27	**15**
III. $CaCl_2$-Wasser (4)	a) ohne „	— 38	124	82	42		
	b) mit „	+ 31	73	49	24	69	**51**
IV. HCl-Wasser (4)	a) ohne „	— 98	155	105	50		
	b) mit „	— 26	114	49	65	72	**41**
V. Vollmilch (3)	a) ohne „	± 0	104	60	44		
	b) mit „	+ 13	95	52	43	13	**9**
VI. HCl-Vollmilch (4)	a) ohne „	— 22	122	76	46		
	b) mit „	+ 54	58	22	36	76	**64**
VII. Zuckerwasser (7)	a) ohne „	— 19	109	76	33		
	b) mit „	+ 16	90	59	31	35	**19**

deutlich ab. In der Regel findet sich stündlich Harn (Tab. 1), nur gelegentlich fehlt er für höchstens 1 Stunde. Demgegenüber fällt *unter Insulin* bei ausnahmslos verminderter Diurese mit Grenzwerten von 0 und 65% der Einfuhr und unregelmäßigem Stundenmaximum (8 mal 1. Stunde, 3 mal 2., 4 mal 3., 2 mal 4.) das *oft stundenlange Versiegen der Harnsekretion* auf (Tab. 1), das sich in Fall 7 — sogar bei 2 maliger Anstellung des Versuches! — zu kompletter 4 stündiger Anurie steigert; in 6 Fällen fehlt der Harn 3 Stunden lang, in 4 Fällen 2 Stunden, in 5 Fällen 1 Stunde und nur 2 mal ist stündlich Harn vorhanden.

Die *extrarenale Ausscheidung* ist im wesentlichen unabhängig von der Witterung (Versuchsdauer Februar—September). Ohne Insulin bewegt sie sich zwischen 15 und 62% der Einfuhr und verhält sich zur Harnmenge kompensatorisch [vgl. *Wengraf*[25]), *Lasch*[16])]. Unter Insulin ist sie durchschnittlich vermehrt (Grenzwerte 21 und 101%), im wesentlichen wohl durch die klinisch beobachtbare *Schweißsekretion*. Auch hier kompensiert sie im allgemeinen die Diurese, oft sogar stündlich; immerhin ist sie auch in 4 Fällen vermindert, freilich nur in den Fehlergrenzen der Wage (Nr. 2, 9, 13, 18, Tab. 2). Aber selbst bei durchschnittlicher Vermehrung der extrarenalen Wasserabgabe tritt die *Wasserretention unter Insulin* sehr deutlich zutage (s. Tab. 3); sie schwankt, in der angegebenen Weise berechnet, zwischen 0 und 160 g bzw. 0 und 86% der Einfuhr.

Eine starke Hemmung der Diurese verbindet sich also unter Insulin mit einer nicht ausnahmslosen Steigerung der extrarenalen Ausscheidung

(in erster Linie der Transpiration) zu einer Gesamtwasserabgabe, die noch hinter der bloßen renalen Ausscheidung im Wasserversuch ohne Insulin zurückbleibt [s. Abb. 1; vgl. die 2 Versuche an Kindern bei *Vollmer* und *Serebrijski*[11])].

Der einzige Fall *ohne* nachweisbare Insulin-Wasserretention ist auffälligerweise der *jüngste Säugling* unserer Tab. 2; ihm steht der zweitjüngste mit nur 20% Retention am nächsten. Beide haben — im Kontrollversuch *ohne* Insulin! — eine *sehr geringe Gesamtwasserausscheidung*: der eine, ein mäßig untergewichtiger Säugling (Nr. 2), ist sogar der einzige mit nicht überschießender Gesamtausscheidung und positiver Gewichtsbilanz, der andere (Nr. 1) steht ihm mit nur 120% Gesamtausscheidung sehr nahe, ebenso Fall 4 mit 115%. [Abgesehen ist dabei von den Fällen 6, 8, 11, bei denen die geringe Wasserausscheidung ohne Insulin wohl auf starker *Untergewichtigkeit* beruht, vgl. *Lasch*[16]) sowie auf der sauren Reaktion der Grundnahrung, vgl. S. 570]. Das Verhalten der durchschnittlichen Wasserbilanzen in den einzelnen *Abschnitten des Säuglingsalters* mit und ohne Insulin ergibt sich aus Tab. 4.

Abb. 1.

Tabelle 4.

Altersklasse	Ohne Insulin		Mit Insulin		Insulin-Wasserretention	
	Gewichtsschwankung g	Gesamtwasserausscheidung %	Gewichtsschwankung g	Gesamtwasserausscheidung %	g	% der Einfuhr
1. Quartal . . .	**— 23**	123	**+ 16**	84	**39**	39
2. Quartal . . .	— 41	127	+ 22	86	63	41
2. Halbjahr . .	— 90	147	+ 20	90	110	55
1. Jahr	— 51	133	+ 19	87	70	46

4-Stunden-Gewichtsverlust und Gesamtwasserabgabe sind also *ohne Zufuhr von Insulin* nicht allein im 1. Monat, sondern — unter Mitberücksichtigung leicht untergewichtiger Fälle — auch im ganzen *ersten Lebensquartal* deutlich kleiner als im übrigen Säuglingsalter. Diese Tatsache ist bereits von *Aschenheim*[27]) und *Ohlmann*[21]) sowie besonders von *Lasch*[16]) konstatiert und auf eine Neigung zu physiologischer Wasserretention im jungen Säuglingsalter zurückgeführt worden. Andererseits ist bei Zufuhr von Insulin die Einschränkung der Gesamtwasserausscheidung sowie der 4stündige Gewichtsansatz und damit auch die Insulinwasserretention im ersten Quartal relativ am kleinsten, obwohl in diesem Alter vergleichsweise am meisten Insulin gespritzt wurde (vgl. S. 554). *Es scheint also, als lasse im 1. Quartal die Neigung*

zur physiologischen Wasserretention, d. h. zur optimalen Wasserverwertung die künstliche Wasserretention durch Insulin nicht so stark wie später in Erscheinung treten. Ähnliches gilt vom 2. Quartal mit seinen — rein zufällig — stark untergewichtigen und teilweise sauer ernährten Säuglingen. Hier verbirgt die schon ohnehin gesteigerte Wasseravidität der Gewebe einen Teil der wasserretinierenden Wirkung des Insulins und rückt damit das 2. Lebensquartal dem 1. näher als dem 3. und 4. [Tab. 4 vgl. *Lasch*[16]) sowie die widersprechenden Insulinerfahrungen an dystrophischen Säuglingen von *Buttenwieser*[23]), *Tetzner* und *Ebel*[24]), *Vollmer* und *Serebrijski*[11]) u. a.]. Der äußerst geringe Insulineffekt bei dem exsudativen Kind Nr. 16 beruht wohl auf der salzarmen Grundeinstellung die ihm nicht genug Molen zur Wasserretention zur Verfügung stellt [vgl. *Veil*[2]): im W.V. bei salzarmer Nahrung 87%, bei normaler 74% Diurese]. Im übrigen verhalten sich die exsudativen Kinder (Nr. 4, 7 15, 16, 18) in jeder Hinsicht typisch und lassen die „hydrolabile" Reaktion vermissen [vgl. *Lasch*[16]), *Block*[17])].

In den 20stündigen *Nachperioden*, die in 15 Fällen untersucht werden konnten (aus jeder Altersklasse fehlt 1 Fall), sind die durchschnittlichen Harnmengen ohne und mit Insulin ungefähr gleich groß (313 ccm [min. 190, max. 420 ccm] bzw. 329 ccm [min. 190, max. 602 ccm]) auch bei Berücksichtigung der Altersklassen (1. Quartal: 285 bzw 295 ccm; 2.: 300 bzw. 295 ccm; 3. und 4.: 353 bzw. 397 ccm). Das im Hauptversuch retinierte Wasser wird also in der Nachperiode auf renalem Wege nicht oder nur unvollständig ausgeschieden; auch die Transpiration ist klinisch nicht vermehrt. *Mithin kann eine Nachwirkung des Insulins auf den Wasserhaushalt in den ersten 20 Stunden als wahrscheinlich gelten* [vgl. *Vollmer* und *Serebrijski*[11])].

2. Kochsalzbilanz.

Im *Harn* bewegen sich die *spezifischen Gewichte* der Stundenportionen ohne Insulin zwischen 1001 und 1004 und erreichen in kleineren Einzelmengen nicht selten zu Beginn und am Schlusse des Versuches 100[illegible] bis 1008 (s. Tab. 1). Unter Insulin überwiegen die höheren spezifischen Gewichte — 1007 bis 1015 — über die niedrigeren — 1002 bis 1004 [vgl. *Vollmer* und *Serebrijski*[11])]. Dementsprechend bleiben die prozentischen *Kochsalzwerte des Harns* (s. Tab. 2) im Wasserversuch ohne Insulin hinter denen des normalen Blutserums zurück (0,1—0,45 g %), während sie durch Insulin bis zur Blutisotonie gesteigert werden können (0,[illegible] bis 0,7 g %); doch auch niedrige Werte kommen vor (0,16%). Aber selbst bei höherer Konzentration bleibt *unter Insulin* nicht selten infolge minimaler Diurese *der absolute Harnkochsalzgehalt* hinter dem des Kontrollversuches zurück (s. Tab. 2, Nr. 1, 4, 11, 12, 14, 15). Im ganzen ist er *in 12 von 16 Fällen auf die Hälfte bis $^1/_{24}$ und mehr reduziert* [vgl.

ollmer und *Serebrijski*[11])], 3 mal fehlt eine Abweichung innerhalb der ehlergrenzen der Methode (Nr. 2, 5, 17),und nur 1 mal ist das Harn-ochsalz vermehrt (Nr. 16, salzarme Grundnahrung!). Die Grenzwerte r 4stündigen Harn-NaCl-Mengen betragen ohne Insulin 0,13 und 73 g, mit Insulin 0 und 0,34 g (Mittelwerte s. Tab. 5).

Der Durschnitt der absoluten Harnkochsalzzahlen der 3 *Alters-assen* im Vergleich mit den renalen und extrarenalen Wasserausfuhr-engen mit und ohne Insulin geht aus Tab. 5 hervor.

Tabelle 5.

Altersklasse	Ohne Insulin			Mit Insulin			Harn-NaCl-Retention unter Insulin
	Wasserausscheid.		Harn-NaCl	Wasserausscheid.		Harn-NaCl	
	Renal %	Extrar. %	g	Renal %	Extrar. %	g	g
Quartal	84	39	0,22	32	52	0,16	+ 0,06
Quartal	92	35	0,38	29	57	0,08	+ 0,30
Halbjahr	105	40	0,50	38	52	0,26	+ 0,24
Jahr	95	38	0,37	33	54	0,17	+ 0,20

Im 1. Vierteljahr bleibt also die renale Kochsalzausscheidung *ohne sulin* weit hinter dem allgemeinen Durchschnitt zurück, ohne daß e extrarenale Wasserabgabe und damit auch die Kochsalzabgabe urch den Schweiß (0,66—0,78 g % nach *Landois-Rosemann*, Lehrbuch r Physiologie, Bd. 1), den Durchschnitt wesentlich überträfe. Der *nge Säugling* scheidet also im Wasserversuch ohne Insulin relativ ringere Kochsalzmengen aus als die älteren Quartale, wie das nach n Beobachtungen am Wasserhaushalt dieser Altersstufe theoretisch cht anders zu erwarten war. Entsprechend dieser *Neigung zur physio-gischen Kochsalzretention ist die künstliche Kochsalzretention unter sulin im 1. Quartal eine minimale*, denn die winzige renale Kochsalz-nsparung (0,06 g) wird hier durch die Vermehrung der extrarenalen ochsalzabgabe wahrscheinlich so gut wie aufgehoben. Das 2. Quartal irde dem 2. Halbjahr auch hinsichtlich der Harnkochsalzausscheidung ne Insulin wohl näher stehen, wenn ihm weniger Hypotrophiker mit urer Grundnahrung angehörten. Immerhin scheint eine Kochsalz-tention unter Insulin — ebenso wie im 2. Lebenshalbjahr — unver-nnbar zu sein, denn die hochgradige renale Kochsalzeinsparung unter sulin wird offenbar durch die starke Vermehrung der Kochsalzdia-orese nicht völlig kompensiert.

In den *Nachperioden* finden sich für spezifische Gewichte sowie ozentualen und absoluten Kochsalzgehalt des Harns ohne und mit sulin praktisch gleiche Werte (ohne Insulin: 1004—1015, 0,21—0,61%, 39—2,20 g; mit Insulin: 1002—1015, 0,19—0,56%, 0,47—2,89 g).

Auch die durchschnittlichen absoluten Harnkochsalzzahlen der 3 Alter
klassen differenzieren ohne und mit Insulin kaum (1. Quartal 0,73 bzw. 0,75
2.: 1,03 bzw. 0,94 g; 3. und 4.: 1,72 bzw. 1,58 g). Das im Hauptversu
unter Insulin zurückgehaltene Kochsalz wird demnach in den folgende
20 Stunden nicht ausgeschieden, im Gegenteil, die Zahlen sind mit Insul
eher etwas kleiner als ohne Insulin. *Diese Werte machen eine 20stündi
Nachwirkung des Insulins auch für die Kochsalzbilanz wahrscheinlich.*

3. Intermediärer Wasserstoffwechsel.

Als *Nüchternwerte des Säuglingsblutes* ergeben sich aus 33 Unte
suchungen an 14 Säuglingen (9 Versuchs-, 5 anderen gesunden Kinder
für das *Serumkochsalz* 0,6—0,7 g %, also höhere Werte als bei Erwachs
nen (0,5—0,62 g %); nur einmal (Fall 4) wird ein Wert von 0,556
erreicht. Diese Zahlen stehen in auffälligem Gegensatz zu den vo
Vollmer[28, 11]) an Neugeborenen und Säuglingen gefundenen Werte
(0,387—0,521%). — Das *Serumeiweiß* steigt vom Ende des 1. bis zu
9. Monat von 5,9 auf 7,63 g % und erreicht erst später Erwachsene
werte (7,89 und 8,32%). Das Serum des Säuglings ist also bis zur Wend
des 3. Quartals wasserreicher als später [vgl. *Lust*[29]), *Reiß*[30]), *Grunewa*
und *Rominger*[14])].

Bei 7 Versuchskindern wurde der *Ablauf der Serumeiweiß- u*
Kochsalzkurve sowie der *Erythrocytenzahlen* verfolgt, und zwar nach 2
(bzw. 30), 60, 120 und 240 Min. Aus Gründen der Raumersparnis kan
nur ein Teil unserer Untersuchungen in Form von Kurven mitgetei
werden (s. Abb. 2); die übrigen Ergebnisse gehen aus Tab. 2 hervo

Wie die Blutwasserbestimmungen von *Rominger*[13]), so ergibt auc
unsere Untersuchungsmethodik *im Wasserversuch ohne Insulin* die so
Hydrämiereaktion, d. h. es tritt ein Abfall der Serumeiweiß- und -Koch
salzkurve sowie der Erythrocytenzahlen ein. Aus unbekannten Gründe
zeigt als einzige Ausnahme die Frühgeburt (Nr. 6) einen steilen Anstie
des Serumkochsalzspiegels. Der initiale Serumeiweißanstieg des Fall
15 wird in 3. und 4. Stunde von einem Abfall um 0,1% unter den Nüchtern
wert gefolgt, entsprechend der verspäteten maximalen Gesamtwasse
ausscheidung in der 3. Stunde (s. S. 557); es handelt sich also wohl u
eine vorübergehende Resorptionshemmung. In den übrigen Fällen i
die stärkste Hydrämie, soweit bloße Stichproben sie fassen könne
nach 20—120 Min. erreicht, geht also der maximalen Stundenau
scheidung nur wenig voraus (vgl. S. 557). Die jungen Säuglinge sin
durch stärkeren Ausschlag und früheres Absinken der Serumeiweißwert
sowie durch Auftreten einer „Nachschwankung" gekennzeichn
[s. Abb. 2: größere Labilität des Blutwasserspiegels, vgl. *Salge*[31]
Rominger[13])]. Das Abklingen der Hydrämiereaktion erfolgt im al
gemeinen nach 2—4 Stunden.

H. E. 3 Wochen. Nr. 1 | H. S. 4 Mon. Nr. 8 | W. P. 5 Mon. Nr. 11

- - - - W. V. ohne Insulin. ——— W. V. mit Insulin.

Abb. 2.

Unter Insulin ist bei denjenigen Säuglingen, deren Insulinwasserretention sehr klein ist (Fall 1 und 6, Tab. 2, vgl. Abb. 2), ein Einfluß auf die Blutkurven nicht ersichtlich. *In allen Fällen dagegen, wo die Wasserretention unter Insulin deutlich sichtbar wird, tritt eine Bremsung oder völlige Umkehr der Hydrämiereaktion zutage.* Ohne Ausnahme steigen die Serumeiweißwerte in den ersten 30—60 Min. über den Nüchternwert an (Tab. 2, Abb. 3, 4) und unterschreiten ihn im Verlauf der Kurve um höchstens 0,1%. In 3 Fällen ist die Wirkung der zweiten Insulininjektion deutlich bemerkbar, auch im Verlauf der Serumkochsalzkurve (Nr. 8, 11, 15). Die Erythrocytenzahlen sind 2mal gegenüber den Kontrollen unverändert bzw. relativ vermehrt, 2mal absolut vermehrt und nur 1mal vermindert.

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die Auffassung, daß im Wasserversuch ohne Insulin das zugeführte Wasser nach spätestens 2 Stunden unter Verdünnung des Blutes in die Blutbahn resorbiert und sofort — ohne wesentliche Bindung im Gewebe — durch Niere, Haut und Lungen wieder ausgeschieden wird, und zwar überschießend, d. h. unter Abgabe von Körperwasser und Salzen („Demineralisation"). *Im Gegensatz dazu erscheint unter Insulin in den Fällen mit nennenswerter Wassereinsparung die zugeführte Flüssigkeit nicht im Blut und nur zum Teil in den Ausscheidungsorganen, muß also unter Beschlagnahme von Salzen im Gewebe retiniert sein* [vgl. *Vollmer* und *Serebrijski*[11]) u. a.].

Ob der Serumeiweißanstieg bei gleichzeitigem Absinken der Kochsalzkurve und inkonstanter Zunahme der Erythrocyten als Abwanderung von Salzwasser aus dem Blut ins Gewebe [*Veil*[2])] oder als Einstrom von Eiweiß aus dem Gewebe ins Blut anzusehen ist [*Nonnenbruch*[3])], bleibt hier unentschieden.

Zusammenfassung.

Der Wasserversuch am gesunden Säugling, der bekanntermaßen ohne Insulin mit Entwässerung, Demineralisation und Hydrämiereaktion verläuft, wird durch 2—6 E. Insulin im Sinne einer Wasserretention beeinflußt, die in nichtüberschießender Gesamtwasserausscheidung und positiver Gewichtsbilanz zum Ausdruck kommt. Einer starken Hemmung der Diurese steht eine geringfügige Vermehrung der extrarenalen Ausscheidung gegenüber. In der Mehrzahl der Fälle ist die Harnkochsalzmenge gegenüber den Kontrollversuchen um mindestens die Hälfte reduziert. Das Wasser wird also in Verbindung mit Kochsalz zurückgehalten. Beide Stoffe erscheinen nicht im strömenden Blut, sondern werden unter deutlicher Eindickung desselben in den Wasserspeichern des Körpers deponiert. Die Wirkung des Insulins hält mindestens 24 Stunden an und ist in den ersten 4 Stunden am stärksten. Alle Ausschläge sind im 1. Lebensquartal kleiner, da der junge Säugling schon ohne Insulin eine Neigung zur Wasser- und Kochsalzretention besitzt. Dasselbe gilt, abgesehen, von den Blutreaktionen, für untergewichtige und sauer ernährte Säuglinge des 2. Quartals und für solche mit salzarmer Grundeinstellung.

B. Salzwasserversuche.

1. Versuche mit Na-Salzlösungen.

In 7 Versuchen wurde 5 mal 0,9 proz. Kochsalzlösung, je 1 mal Normosallösung bzw. 1,25 proz. Na-bi-Lösung gegeben. Der Ausfall der Versuche ergibt sich im einzelnen aus Tabelle 6a. Den Einfluß des Insulins auf die Durchschnittswerte der Wasserbilanzen zeigt Tabelle 3 II (S. 558).

Schon *ohne Insulin* entsteht also bei Zufuhr von Natriumsalzen eine *Wasserretention*, die sogar die des Wasserversuchs *mit* Insulin (Tab. 3, 1 b) infolge geringerer extrarenaler Ausscheidung erheblich übertrifft; sie ist unter Normosal am größten (Tab. 6, Nr. 2 a). Hand in Hand mit ihr geht — wieder *ohne Insulin*! — eine Retention des zugeführten Na-Salzes in den ersten 4 Stunden, die bei jungen Säuglingen und salzarmer Kost größer ist als sonst und bei diesen bis in die Nachperioden anhält (Fall Nr. 2, 12, 16: Harn-NaCl der Nachperioden zwischen 0,62 und 2,29 g), während sonst eine prompte Ausscheidung erfolgt (Harn-NaCl der Nachperiode zwischen 2,45 und 4,23 g). Diese *hydropigene Wirkung des Natriumions*, die beim Säugling so besonders deutlich hervortritt, ist Gegenstand so zahlreicher und

ɘfgründiger Bearbeitungen gewesen [*Schloß*[32]), *L. F. Meyer* und *Cohn*[33]), *L. F. Meyer*[20, 34, 35]), *Aschenheim*[27]), *Ohlmann*[21]), *Lasch*[16, 36]), *lock*[17]) u. a.], daß ein näheres Eingehen sich hier erübrigt.

Wie im Wasserversuch an jungen und hypotrophischen Säuglingen, wird *dem Insulin* nun auch hier *im Natrium-Salzwasserversuch mit inen optimalen Retentionsverhältnissen die Wirkungsmöglichkeit im 'asserhaushalt erheblich geschmälert. Die Wasserretention unter Insulin trägt im Durchschnitt nur 15%* und wird in 4 Fällen durch Hemmung ɘr Diurese, in 2 Fällen (Tab. 6a, Nr. 2, 12) durch Einschränkung der ctrarenalen Ausscheidung erzielt. Sie liegt im 1. Halbjahr unter dem urchschnitt, im 2. bei normaler Ernährung darüber. Der salzarm nährte ältere Säugling Nr. 16, der im Wasserversuch — wohl aus angel an Molen — einen minimalen Insulineffekt aufwies, läßt ihn tzt wegen der maximalen Wassereinsparung im Kontrollversuch so ıt wie vermissen. Eine *Kochsalzretention unter Insulin* wird im Laufe ɔn 24 Stunden nur in den Fällen erzielt, in denen ohne Insulin eine ochsalzdiurese zu bemerken war (Nr. 13, 15, 17): sie beträgt 0,71—2,44 g ıd geht mit renalen Kochsalzkonzentrationen einher, wie sie sonst ɘim Säugling nicht gefunden werden (bis 1,11%!). In Fall 2 und 12 t die *24 stündige Harnkochsalzmenge* unter Insulin gegenüber den ontrolltagen nur wenig verringert oder unverändert. In Fall 16 ıgegen wird am Versuchstag und 2 weiteren Nachtagen unter Insulin 5—1,6 g NaCl *mehr* ausgeschieden als ohne Insulin; der *salzarm* nährte Säugling hat also in derKontrollperiode so viel Kochsalz retiniert, aß das zweite Angebot nach 4 tägigem Intervall selbst *mit* Insulin nicht ıehr angenommen wird. Die *Körpergewichte*, die bei Na-Salzbelastung ınerhalb des Versuchstages *ohne* Insulin bis auf eine Ausnahme (Nr. 12) m 10—80 g gesunken sind, zeigen *mit* Insulin parallel zum Grade der ochsalzretention regelmäßige Zunahmen um 80—160 g. — Eine Stichrobe des Ablaufs der *Blutreaktion* (Nr. 15) ergibt ohne Insulin einen nerheblichen Anstieg der Serumeiweiß- und -Kochsalzwerte bei gleichleibenden Erythrocytenzahlen (also keine Hydrämiereaktion); mit ısulin sinken alle drei Werte vorübergehend ab.

Während also das Insulin im Verein mit physiologischen Na-Salzisungen auf den Wasserhaushalt im 4-Stundenversuch nur wenig Einfluß usübt, wirkt es um so stärker in anderer Richtung: es wirkt nämlich ɔxisch, es führt zu schweren hypoglykämischen Reaktionen. In 4 von 7 'ersuchen sind die Säuglinge bei genau den gleichen Insulindosen, die n Wasserversuch und anderen Experimenten (s. u.) ohne toxische Symtome vertragen wurden, mehr oder weniger stark „hypoglykämisch" eworden (Tab. 6a, Nr. 2, 2a, 15, 17). Der schwerste Zustand mit Beußtlosigkeit, Krämpfen, Kollaps, Gewichtssturz und Kochsalzfieber at bei einem sehr jungen Säugling unter Normosal ein, also derjenigen

Tabelle 6. *Salzwasserversuche.*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Prot.-Nr. Name Alter	Zustand (Gewicht) g	Trinkmenge g (Reaktion der Nahrung)	Insulin-Dosis in E.	Gewichtsbilanz g	Wasserausscheidung in % der Einfuhr			Insul.-Wasser-Retention		Harn-NaCl	
					Gesamt %	Renal %	Extrarenal %	g	% der Einfuhr	%	g
					a) *Versuche mit Na-Salzlösungen.*						
2	Gesund	100 NaCl	—	+10	90	18	72	—	—	0,86	0,15
M. St. 1 Mon.	(3200)	(neutr.)	$1^{1}/_{2}+1^{1}/_{2}$	+15	85	32	53	+ 5	**5**	0,43	0,14
2a	Gesund	100 Normosal	—	+90	10	0	10	—	—	0	0
M. St. 1 Mon.	(3200)	(neutr.)	$1^{1}/_{2}+1^{1}/_{2}$	(+80)	(20)	(0)	(20)	—	—	—	—
12	Gesund	200 NaCl	—	± 0	100	45	55	—	—	0,17	0,15
H. P. 6 Mon.	(6900)	(neutr.)	2+2(!)	+20	90	46	44	+20	**10**	0,19	0,17
13	Gesund	200 NaCl	—	+80	60	35	25	—	—	0,42	0,29
R. A. 6 Mon.	(6800)	(neutr.)	3+2	+80	60	19	41	± 0	**0**	0,67	0,25
15	Exsud. Diathese	200 NaCl	—	+ 60	70	35	35	—	—	0,81	0,57
G. K. 7 Mon.	Rachitis (6500)	(neutr.)	3+3	+120	40	6	34	+60	**30**	0,96	0,12
16	Exsud. Diathese	200 NaCl	—	+100	50	25	25	—	—	0,67	0,33
H. W. 8 Mon.	Rachitis (6400)	(neutr. salzarm)	3+3	+110	45	11	34	+10	**5**	0,72	0,16
17	Hypotrophie	200 NaCl	—	+ 20	90	62	28	—	—	0,89	1,09
S. R. 8 Mon.	(6300)	(neutr.)	3+3	+120	40	6	34	+100	**50**	1,11	0,13
					b) *Versuche mit $CaCl_2$-Lösungen.*						
5	Hypotrophie	100	—	−30	130	91	39	—	—	0,30	0,27
W. K. 2 Mon.	(3400)	(neutr.)	$1^{1}/_{2}+1^{1}/_{2}$(!)	−10	110	71	39	+20	**20**	0,28	0,19
19	Gesund	100	—	−10	110	41	69	—	—	0,28	0,11
R. H. 2 Mon.	(4500)	(sauer)	$1^{1}/_{2}+1^{1}/_{2}$	+65	35	24	11	+75	**75**	0,52	0,12
8	Hypotrophie	150	—	−70	146	95	51	—	—	0,47	0,67
H. S. 4 Mon.	(5500)	(sauer)	2+2	+30	80	74	6	+100	**66**	0,64	0,71
12	Gesund	200	—	−40	120	100	20	—	—	0,59	1,18
H. P. 7 Mon.	(7100)	(neutr.)	3+2	+40	80	28	52	+80	**40**	0,84	0,47

ösung, die schon ohne Insulin die stärkste hydropigene Wirkung ge-
igt hatte (Tab. 6, Nr. 2a); der Versuch wurde vorzeitig abgebrochen,
ıs Kind durch Kardiaka, Adrenalin und intrasinuöse Dextroseinfusion
iederhergestellt. In den übrigen 3 Fällen blieben die toxischen
ymptome aus, das eine Mal (Nr. 16) wohl darum, weil das Kind
ır salzarme Kost bekam, das zweite Mal (Nr. 12), weil von vornherein
ıs Vorsicht nur 4 statt 5 E. Insulin gespritzt und außerdem $NaHCO_3$
geben wurde, dessen hydropigene Wirkung der des Kochsalzes nach-
eht [Tab. 6a, vgl. *L. F. Meyer* und *Cohn*[33]), *Lasch*[36])]; im dritten Fall
Nr. 13) ist die Ursache nicht ersichtlich (individuelle Unterempfind-
chkeit ?).

2. *Versuche mit $CaCl_2$-Lösung.*

In Anlehnung an *L. F. Meyer* und *Cohn*[33]) wurde das $CaCl_2$ in 1,33proz.
ösung gegeben. Die Ergebnisse von insgesamt 4 Versuchen sind in Tabelle 6b
ısammengestellt, ihre Durchschnittswerte in Tabelle 3, III (S. 558).

Wie der Vergleich mit Tab. 3, I lehrt, sind *ohne Insulin* wesentliche
bweichungen der *Wasserausscheidung* unter Calciumzufuhr, insbesondere
ne Vermehrung der Diurese [vgl. *Freudenberg*[37])], gegenüber den
Vasserversuchen ohne Insulin nicht zu konstatieren. Auch *unter Insulin*
t die durchschnittliche Wasserretention die gleiche wie im Wasser-
ersuch, nur wird die Diurese weniger stark gehemmt, dafür aber die
xtrarenale Ausscheidung gegenüber dem W. V. deutlich vermindert
Tab. 2, 6b): in Fall 5 und 12 sind sichtbare Schweiße, wie in den
ıtsprechenden Wasserversuchen, nicht beobachtet worden, in Fall 5
ogar, obwohl unter Calciumzufuhr *mehr* Insulin gegeben wurde,
s im Wasserversuch. Dementsprechend *wurden hypoglykämische
eaktionen niemals gesehen.* Die *Kochsalzzahlen* der 24stündigen
arnmengen sind *ohne* Insulin ganz auffällig groß (Fall 5, 8,
2: 1,26 g, 3,02 g, 3,11 g gegenüber 0,94 g, 2,01 g und 2,08 g im
Vasserversuch der gleichen Kinder); sie verringern sich relativ
nter Insulin (1,11 g, 2,7 g, 1,85 g). Die demineralisierende Wirkung
es Calciumions [*L. F. Meyer* und *Cohn*[33])] wird also durch In-
ılin zwar nicht aufgehoben, aber gehemmt. Die Körpergewichte
eigen keine Besonderheiten.

Die $CaCl_2$-Wasserversuche bilden demnach, soweit ihre geringe An-
ahl Verallgemeinerungen zuläßt, bis in alle Einzelheiten das Gegenstück
ı den Na-Salzwasserversuchen. Dies Ergebnis ist darum nicht über-
ıschend, weil der *biologische Antagonismus von Natrium und Calcium*
eit langem bekannt ist. Von *J. Loeb* im Jahre 1906 entdeckt, ist er
ı der Klinik zuerst am Säugling von *Schloß*[32]) und *L. F. Meyer*[33]) 1910
rforscht und später von *Kraus und Zondek* zum Gegenstand weiterer
tudien gemacht worden.

Zusammenfassung.

Im Na-Salzwasserversuch am Säugling tritt schon ohne Insulin ein mächtige Wassersalzretention zutage. Der wasser- und kochsalzretinie rende Effekt des Insulins kommt infolgedessen im 4-Stunden-Versuch nu wenig zur Geltung, besonders im 1. Lebenshalbjahr und bei salzarmer Kost In den Nachperioden dagegen steigt unter Insulin das Körpergewich bei gleichzeitiger Kochsalzretention erheblich an. Die klinische Wirkun des Insulins erscheint unter Zufuhr von Natriumionen insofern verstärkt als schwere hypoglykämische Reaktionen bei sonst nicht toxischen Dosen auftreten. Sie werden vermieden durch geringere Dosierung des Insulins — Entgegengesetzt verhalten sich — freilich nur in 4 Fällen — di $CaCl_2$*-Wasserversuche: ohne Insulin stark demineralisierende Wirkung de Calciumionen, mit Insulin Hemmung der Wassersalzverluste, klinisch Abschwächung der Insulinwirkung ohne Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen.*

C. Säureversuche.

1. Versuche mit Salzsäurewasser.

Wir gaben auf 100 ccm Tee 2 Tropfen Acidum hydrochloricum dilutum. Dabei ist zu beachten, daß säurebindende Stoffe nicht mitgegeben wurden und der Säuglingsmagen bei künstlicher Ernährung keine Salzsäure in freiem Zustande enthält. Die Ergebnisse von 4 derartigen Versuchen finden sich in Tabelle 7a, ihre Durchschnittswerte in Tabelle 3, IV (S. 558).

Die HCl - Wasserversuche ohne Insulin sind — verglichen mit den Wasserversuchen der gleichen Säuglinge (s. Tab. 3, I) — durch *gesteigerte Mobilisation von Wasser* charakterisiert, die, besonders bei dem Säugling mit *saurer Grundnahrung* (vgl. Tab. 2 und 7a, Nr. 8), in größeren Gewichtsverlusten und vermehrter renaler und extrarenaler Ausscheidung zur Geltung kommt [s. *Schade*[4]), *Freudenberg*[37]), *Oehme*[38]), *Starkenstein*[38a]) u. a.]. Die 24stündigen *Harnkochsalzmengen* sind im Gegensatz dazu gegenüber dem Wasserversuch 3mal vermindert und nur 1mal vermehrt. Es findet also offenbar eine *trockene Kochsalzretention* statt. — *Unter Insulin* ist die *Wasserretention* im sauren Wasserversuch etwa die gleiche wie im säurefreien; renale und extrarenale Ausscheidung sind im gleichen Verhältnis, wie im Insulinwasserversuch, vermindert bzw. vermehrt (s. Tab. 3, Ib und IVb). Das im Säureversuch mehrausgeschiedene Wasser wird also durch Insulin nicht mit eingespart, d. h. *der entwässernde Einfluß der Säure bleibt auch unter Insulin noch deutlich bemerkbar.* Die 24stündigen Harnkochsalzmengen verhalten sich vollkommen regellos (unter Insulin 2mal verringert, 2mal stark vermehrt). Fall 11 reagierte — vielleicht infolge der trockenen NaCl-Retention — mit klinisch ziemlich schweren *hypoglykämischen* Symptomen; auch die übrigen 3 Kinder schwitzten auffällig stark.

Tabelle 7. *Säureversuche.*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Prot.-Nr. Name Alter	Zustand (Gewicht) g	Trinkmenge g (Reaktion der Nahrung)	Insulin-Dosis in E.	Gewichtsbilanz g	Wasserausscheidung in % der Einfuhr			Insul.-Wasser-Retention		Harn-NaCl	
					Gesamt %	Renal %	Extrarenal %	g	% der Einfuhr	%	g
							a) Versuche mit Salzsäurewasser.				
5 . K. Mon.	Gesund (4600)	150 (neutr.)	—	−60	140	106	34	—	—	0,17	0,27
			$1^1/_2+1^1/_2$	+30	80	37	43	+90	**60**	0,32	0,18
8 . S. Mon.	Hypotrophie (5900)	150 (sauer)	—	−100	166	110	56	—	—	0,30	0,50
			2+2	− 70	146	92	54	+30	**20**	0,38	0,53
11 . P. Mon.	Gesund (7100)	200 (neutr.)	—	−120	160	99	61	—	—	0,30	0,59
			3+2	− 70	135	21	114	+50	**25**	0,25	0,10
17 . R. Mon.	Hypotrophie (7400)	200 (neutr.)	—	−110	155	105	50	—	—	0,43	0,40
			3+3	+ 10	95	45	50	+120	**60**	0,47	0,42
							b) Versuche mit ungesäuerter Vollmilch.				
3 . T. Mon.	Gesund (4800)	100 (neutr.)	—	−20	120	60	60	—	—	—	—
			2+2	−10	110	83	27	+10	**10**	—	—
10 . S. Mon.	Leichte Anämie (5700)	150 (neutr.)	—	−10	107	71	36	—	—	—	—
			2+2	+10	93	45	48	+20	**13**	—	—
15 . K. Mon.	Exsud. Diathese. Rachit. (6500)	200 (neutr.)	—	+30	85	49	36	—	—	0,54	0,52
			3+3	+40	80	28	52	+10	**5**	0,60	0,33
18 . Z. Mon.	Ekzem Rachitis (8200)	200 (neutr.)	—	+90	55	46	9	—	—	0,70	0,66
			3+3	+40	80	48	32	− 50	**−25**	0,70	0,67
			3+3	−10	105	90	15	−100	**−50**	0,47	0,84
							c) Versuche mit Salzsäuremilch.				
20 . H. Mon.	Gesund (4800)	100 (neutr.)	—	−20	120	46	74	—	—	0,33	0,15
			$1^1/_2+1^1/_2$	+30	70	15	55	+50	**50**	0,53	0,08
5 . K. Mon.	Gesund (4400)	100 (neutr.)	—	−40	140	106	34	—	—	0,38	0,40
			$1^1/_2+1^1/_2$	+40	60	24	36	+80	**80**	0,29	0,06
8 . S. Mon.	Hypotrophie (5400)	150 (sauer)	—	− 10	107	75	32	—	—	0,37	0,41
			2+2	+ 40	74	37	37	+ 50	**33**	0,29	0,15
			2+2	+110	27	10	17	+120	**80**	0,38	0,05

2. Versuche mit Salzsäuremilch.

Verwandt wurde Vollmilch mit 5% Kochzucker; auf 100 ccm kamen 8 Tropfen verdünnte Salzsäure, also die therapeutisch übliche Dosis. Die Ergebnisse von 4 Vollmilchkontrollen ohne HCl und 3 Vollmilchversuche mit HCl gehen aus Tabelle 7 b und c hervor. Leider konnten beide Versuchsreihen aus äußeren Gründen nicht an den gleichen Kindern durchgeführt werden. Trotzdem sind die durchschnittlichen Wasserbilanzen (unter Vernachlässigung des ältesten Säuglings Nr. 18) in Tabelle 3, V und VI zusammengestellt (S. 558).

Im *ungesäuerten Vollmilchversuch ohne Insulin* (Va) ist demnach die Wasserverwertung ausgezeichnet [vgl. *Block*[17]) sog. „Quellungsversuch")], wenn auch lange nicht so gut wie im Na-Salzwasserversuch (IIa). Trotzdem wird *unter Insulin* (Vb) eine nennenswerte Wasserretention vermißt und nicht einmal Werte wie im Wasser- und $CaCl_2$-Wasserversuch mit Insulin erreicht (Ib, IIIb), ja, es kommt sogar bei dem *ältesten unserer Säuglinge* (Tab. 7 b, Nr. 18) — bei zweimaliger Anstellung des gleichen Versuches! — zur *paradoxen Insulinreaktion*: beide Male ist die extrarenale Ausscheidung, einmal auch die renale gegenüber dem Kontrollversuch deutlich vermehrt, ebenso die Kochsalzabgabe im Harn (vgl. Teil III, A). Zwei *Blutkontrollen* (Fall 15, 18) zeigen ohne Insulin mäßige Bluteindickung, dagegen Neigung zur Blutverdünnung unter Insulin. Diese Unwirksamkeit und teilweise paradoxe Wirkung des Insulins wurde auch beim vollernährten gesunden Säugling in langfristigen Stoffwechselversuchen von *Buttenwieser*[23]), *Tetzner* und *Ebel*[24]), *Vollmer* und *Serebrijski*[11]) gefunden.

Stellt man nun diesen Vollmilchversuch *in saurem Milieu* an, so tritt *ohne Insulin* (Tab. 7 c und 3, VIa) gegenüber Versuch Va wiederum eine *deutliche Säureentquellung* ein, d. h. die Gewichtsbilanz wird negativ und die gesamte sowohl wie die renale Ausscheidung ist vermehrt. *Unter Insulin wird im sauren Vollmilchversuch eine prozentuale Wasserretention erzielt, die die aller anderen Versuche übertrifft* (VIb). Sie geht mit einer Einschränkung der renalen und extrarenalen Ausscheidung einher, wie sie sonst nur im Na-Salzwasserversuch (II) beobachtet wird. Auch die 24 stündigen Harnkochsalzzahlen sind gegenüber Versuch VIa eindeutig vermindert. In einem Fall (Nr. 8) steigen unter saurer Vollmilch plus Insulin — bei zweimaliger Ausführung des Versuches! — die Körpergewichte innerhalb 24 Stunden um je 200 g an (bei fehlendem Anstieg im Kontrollversuch). Hypoglykämische Reaktionen fehlten. Daß die Säuglinge mit *saurer Grundeinstellung der Nahrung* im gewöhnlichen Wasserversuch die kleinsten Gesamtwasserausscheidungen haben (siehe Tab. 2, Nr. 4, 6, 8, 11), liegt wohl, abgesehen von ihrer Untergewichtigkeit, an den gleichen Ursachen, wie der Ausfall der kurzfristigen Säuremilchversuche.

Zusammenfassung.

Durch Zufügung von Salzsäure zum Wasser- und Vollmilchversuch des Säuglings wird die Wasserausscheidung und die Kochsalzdiurese gegenüber den säurefreien Kontrollversuchen erheblich gesteigert. Unter Insulin findet im Säureversuch eine Wasser- und Kochsalzeinsparung statt, die im sauren Vollmilchversuch besonders groß ist, wohingegen im ungesäuerten Vollmilchversuch das Insulin fast gar keine Wirkung entfaltet, ja sogar bei dem ältesten Säugling paradox wirkt. Auch saure Grundnahrung fördert die Wasserretention.

D. Kohlehydratversuche.

1. Versuche mit Zuckerwasser.

Als Kohlehydrat wurde Soxhletscher Nährzucker (Dextrin + Maltose) in 10proz. Lösung gegeben. Die Resultate von 7 Versuchen gehen aus Tabelle 8, ihre Durchschnittswerte aus Tabelle 3, VII hervor (S. 558).

Tabelle 8. *Zuckerwasserversuche.*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
rot.-Nr. ame lter	Zustand (Gewicht) g	Trinkmenge g (Reaktion der Nahrung)	Insulin-Dosis in E.	Gewichtsbilanz g	Wasserausscheidung in % der Einfuhr			Insul.-Wasser-Retention		Harn-NaCl	
					Gesamt %	Renal %	Extrarenal %	g	% der Einfuhr	%	g
2 . St. Mon.	Gesund (3200)	100	—	+20	80	62	18	—	—	0,23	0,14
		(neutr.)	$1^1/_2+1^1/_2$	+60	40	17	23	+40	**40**	0,38	0,06
5 . K. Mon.	Hypotrophie (3400)	100	—	−20	120	105	15	—		0,36	0,31
		(neutr.)	1+1	−30	130	79	51	−10	**−10**	0,16	0,13
11 . P. Mon.	Geheilte Atrophie (5300)	200	—	−80	140	92	48	—	—	0,28	0,51
		(sauer)	3+2	−10	105	65	40	+70	**35**	0,18	0,19
13 . A. Mon.	Gesund (6800)	200	—	+20	90	50	40	—	—	0,25	0,27
		(neutr.)	3+2	± 0	100	70	30	−20	**−10**	0,33	0,45
15 . K. Mon.	Exsud. Diathese, Rachit. (6500)	200	—	+10	95	53	42	—	—	0,25	0,26
		(neutr.)	3+3	+40	80	63	17	+30	**15**	0,32	0,40
16 . W. Mon.	Exsud. Diathese, Rachit. (6400)	200	—	−40	120	69	51	—	—	0,24	0,33
		(neutr. salzarm)	3+3	+40	80	50	30	+80	**40**	0,36	0,35
17 . R. Mon.	Hypotrophie (6300)	200	—	−40	120	100	20	—	—	0,35	0,70
		(neutr.)	3+3	+10	95	69	26	+50	**25**	0,28	0,39

Durch Zufuhr von komplexen Kohlehydraten wird also im Kontrollversuch *ohne Insulin* die gesamte, insbesondere die renale *Wasserausscheidung* gegenüber dem gewöhnlichen Wasserversuch *stark reduziert* (vgl. *Niemann*[39]), *Rietschel*[40]), *Aschenheim*[27])]. *Diese Wirkung kann durch Zufuhr von Insulin in der Mehrzahl der Fälle deutlich verstärkt werden*; zweimal tritt eine leicht paradoxe Reaktion ein, allerdings bei 2 Kindern, von denen sich das eine (Nr. 5) als besonders insulinempfindlich erwies (bei mehr als 2 E. im Wasserversuch Hypoglykämie, im Zuckerwasserversuch starke Polyurie *ohne* Hypoglykämie), während das andere (Nr. 13) bereits im Na-Salzwasserversuch als unterempfindlich gegenüber Insulin imponierte (vgl. S. 567). „Paradoxe" Hypoglykämien sahen wir klinisch nicht (vgl. *Depisch* und *Hasenöhrl*[41])]. Sowohl Harnkochsalzwerte wie Körpergewichte verhalten sich wechselnd bei Zuckerzufuhr. Eine *Blutkontrolle* (Fall 15) ergab ohne Insulin eine Hydrämie, die unter Insulin nur hinsichtlich der Erythrocytenzahlen aufgehoben erschien.

2. *Entquellungsversuche.*

Um die Rolle der Kohlehydrate bei der Wasserretention durch Insulin zu ermitteln, stellten wir an 2 Kindern (Nr. 3 und 15) den *Finkelstein*schen „Entquellungsversuch"[8]) mit und ohne Insulin an. Die Grundnahrung war relativ KH-reich (Nr. 3: 750 g $^2/_3$-Milch + 8% Zucker; Nr. 15: 400 g Vollmilch + 10% Zucker, je 200 g Wasser- und Gemüsebrei). Als entquellende KH-arme Nahrung wurde Eiweißmilch gegeben (Nr. 3: 750 g ohne Zuckerzusatz; Nr. 15: 800 g + 3% Nährzucker). Der Übergang zur Versuchsnahrung erfolgte plötzlich. Zwischen beiden Entquellungsversuchen lag eine Periode mit normaler Nahrung von 8 bis 9 Tagen. Die tägliche Insulindosis betrug 2mal 2 bzw. 2mal 3 E.; größere Dosen wagten wir wegen der Hypoglykämiegefahr nicht zu geben.

Das Ergebnis dieser Versuche ist, daß durch Insulin der Gewichtssturz im Entquellungsversuch nicht aufgehalten wird (2tägige Abnahme ohne bzw. mit Insulin bei Nr. 3: 220 bzw. 190 g, bei Nr. 15: 270 bzw. 320 g). Die Entquellung ist ohne und mit Insulin von anfänglicher Kochsalzausschwemmung im Harn, sowie in Fall 3 von enormer Eindickung des Blutes begleitet (Zunahme des Serumeiweißes um 1%, des Serumkochsalzes um 0,1%, der Erythrocyten um 0,8 Mill. [vgl. *Veil*[2]) bei Erwachsenen]; keine Blutkontrolle in Fall 15). Klinische Zeichen von Hypoglykämie traten nur in Fall 3 vorübergehend auf.

Zusammenfassung.

Im Wasserversuch mit Zusatz von 10% Nährzucker tritt ohne Insulin eine Hemmung der Diurese zutage, die durch Insulin noch verstärkt werden kann. Im Finkelsteinschen Entquellungsversuch wird der steile Gewichtssturz in keiner Weise durch Insulin beeinflußt.

E. Diskussion der Säuglingsversuche.

Die verschiedenen Grade der Retention von Wasser und Kochsalz unter Insulin, wie sie bei Verabreichung der von uns gewählten Versuchsflüssigkeiten beim Säugling auftritt, ist auf nachstehender Abb. 3 noch einmal graphisch zur Anschauung gebracht. *Wir möchten daraus folgende Regel ableiten: In denjenigen Fällen, wo ohne Insulin eine nennenswerte Wassermobilisation erfolgt, da wirkt das Insulin im Sinne einer starken Wasser- und Kochsalzretention (Versuche I, III, IV, VI). Wo dagegen schon ohne Insulin eine Neigung zur Wasserretention besteht, da ist die verstärkende Wirkung des Insulins eine sehr geringe (Versuche II, V, VII).*

Welches ist nun der Weg, auf dem das *Insulin im Wasserhaushalt des jugendlichen Organismus wirkt*? Seit langem ist bekannt, daß nicht nur beim gesunden und kranken Säugling, sondern auch beim Diabetes, beim Hungerödem und verwandten Zuständen von Kindern und Erwachsenen durch Zufuhr von Alkali und Kohlehydraten Wasserspeicherungen auftreten, die bis zu manifesten Ödemen sich steigern. Auch Erhöhungen der Alkalinität der Säfte, wie sie beispielsweise im Schlaf und im Fieber sich finden (vgl. *Veil*[2]), *Grunewald* und *Rominger*[14]), *L. F. Meyer*[18]), *Hirsch*[19])], sind mit Retention von Wasser verbunden. Man wird also wohl in der Annahme nicht fehlgehen, daß das *Insulin auf dem Weg über Alkali und Kohlehydrat auf den Wasserhaushalt wirkt.*

Abb. 3.

Für die *Wirkung des Insulins über das Natriumion* spricht die Kochsalzretention in fast allen Versuchen, die mit starker Retention von Wasser einhergehen (vgl. Abb. 3). An einen physiologischen Parallelismus zwischen Natriumion und Insulin erinnert der Vergleich des Na-Salzwasserversuches ohne Insulin mit dem einfachen Insulinwasserversuch. Auch die auffällige Verstärkung der hypoglykämischen Reaktionen bei Zufuhr oder Retention von NaCl läßt an einen *Synergismus der Natriumionen mit dem Insulin* denken (vgl. Na-Salz- und HCl-Wasserversuche). Wenn *Schiff* und *Choremis*[42]) im Gegensatz hierzu bei Na-bi-Zufuhr eine Abschwächung der Insulinwirkung finden, so muß das seinen Grund in der gleichzeitigen Exsikkose haben. — Umgekehrt kommt ein *Antagonismus von Calcium gegenüber Insulin* in der demineralisierenden Wirkung dieses Ions deutlich zur Geltung, die auch unter Insulin nicht aufgehoben ist und mit fehlender Neigung zu hypo-

glykämischen Reaktionen einhergeht. Wie die Wirkung der *Säure* im Verein mit der Vollmilch zustande kommt, sei hier nicht erörtert; es scheint, als wäre sie *ein wichtiger Faktor zur Erzielung von Insulinwasserretentionen bei voller Ernährung.*

Andererseits sind auch die *Kohlehydrate* eine wichtige Bedingung der wasserretinierdenen Insulinwirkung. Denn würde diese Wirkung auch ohne erheblichere Kohlehydratzufuhr in Erscheinung treten können, so *hätte das Insulin im Entquellungsversuch den steilen Gewichtssturz aufhalten müssen.* Indessen die gleichzeitige Glykogenverarmung aller derjenigen Gewebe, die zugleich als Wasser- und Glykogenspeicher dienen, also Muskulatur, Leber, Haut und Skelett [(vgl. *Engels*[44]), *Tobler-Bessau*[45]), *Schöndorff*[46]), *Schade*[4])], ist eine so große, daß weder ohne noch mit Insulin Wasser retiniert wird. Wie die Kohlehydrate auf die Wasserbindung wirken, ist noch unbekannt; eine direkte Beeinflussung der Quellung der Gewebskolloide nimmt *L. F. Meyer*[9]) mit *Salge*, *Finkelstein*, *Czerny-Keller* u. a. an. Zu den gleichen Vorstellungen über das Zusammenwirken von Kohlehydraten und Wasser gelangen auf Grund ihrer Insulinversuche an Kindern *Buttenwieser*[23]) und *Vollmer* und *Serebrijski*[11]), auf Grund ihrer Beobachtungen am Diabetes mellitus *Frank*[47]) und *Freise*[48]). Der geringe Insulineffekt im Zuckerwasserversuch mag mit der diuretischen Wirkung des Zuckers (s. Tab. 8) in Zusammenhang stehen.

Teil III. Wasserversuche an Erwachsenen.

A. Normale Versuchspersonen.

Nachdem wir bei Säuglingen eine so erhebliche Beeinflussung des Volhardschen Wasserversuchs unter Insulin hatten beobachten können, hielten wir die gleiche Methodik für geeignet, um die Wirkung des Insulins auf den Wasserstoffwechsel des normalen, nichtdiabetischen Erwachsenen zu prüfen.

Ähnliche Versuche sind bereits, an kleinerem Material, von *Vollmer* und *Serebrijski*[10, 11]) und von *Adlersberg*[12]) ausgeführt worden. *Vollmer* und *Serebrijski* kamen zu dem Schluß, daß Insulin im Volhardschen W. V. stark antidiuretisch wirke. Die renale Ausscheidung fanden sie eingeschränkt und auf einen kürzeren Zeitraum zusammengedrängt. Die Kochsalzausscheidung des Harnes war herabgesetzt. Das Blut zeigte keine wesentlichen Veränderungen. In einer späteren Arbeit, in der sie einen Antagonismus zwischen Insulin und Hypophysin zu beweisen suchen, sahen die gleichen Verff. eine mäßige Wasserretention ohne Hydrämie. Die verwandten Insulindosen schwankten zwischen 2 mal 5 und 15 E.

Adlersberg berichtet über 5 Versuche, bei denen 3 mal eine Hemmung der Diurese und 2 mal keine Beeinflussung der Wasserausscheidung aufgetreten ist. Die Insulindosierung betrug 10—20 E. Berücksichtigt wurde nur die renale Ausscheidung. *Adlersberg* lehnt eine gesetzmäßige Wirkung des Insulins auf die Diurese ab. Mit einer etwas abweichenden Methodik fanden *Klein* und *Rischawy*[43]) unter

Insulin beim Stoffwechsel Gesunder eine geringe Diuresehemmung. Ihre interessanten am Diabetiker gewonnenen Resultate über den Einfluß des Insulins auf die Diurese können hier nicht ausführlicher erörtert werden.

Unsere eigenen Untersuchungen an normalen Erwachsenen betreffen 8 Fälle. Über die angewandte Methodik wurde in Teil I berichtet.

Auch bei den Erwachsenen wurde zwar der Urin, der in den dem W.V. folgenden 20 Stunden entleert wurde, gemessen und auf NaCl untersucht. Da aber aus technischen Gründen die Patienten an den Insulintagen und an den Kontrolltagen nicht auf eine völlig gleiche Flüssigkeits- und NaCl-Zufuhr eingestellt werden konnten, sollen die erhaltenen Werte der Nachperiode als miteinander unvergleichbar nicht berücksichtigt werden.

Eine besondere Bedeutung kommt der Höhe der Insulindosen zu. Die in unseren Versuchen zur Anwendung gekommenen Dosen sind durchweg höher als die von *Vollmer* und *Serebrijski*. Es ist also nicht ohne weiteres ein Vergleich zwischen unseren Resultaten und denen der genannten Autoren möglich. Unser Ziel war, die Wirkung der eben noch verträglichen Insulindosis zu studieren. Wir sind also, wie erwähnt, bis an die Grenze der klinischen Hypoglykämie gegangen, wozu wir bei Erwachsenen 16—24 E. in zwei Teilmengen benötigten. Es ist dabei in allen Versuchen Zittern, leichte motorische Unruhe und vermehrtes Schwitzen aufgetreten. Diese Erscheinungen haben im allgemeinen nach $1^1/_2$—2 Stunden eingesetzt, waren aber nie so heftig, daß therapeutische Gegenmaßnahmen erforderlich wurden.

Aus Gründen der Raumersparnis müssen wir darauf verzichten, unsere Versuchsprotokolle im einzelnen wiederzugeben. In der folgenden Tabelle sind die wesentlichsten Daten zusammengestellt.

Verschiedene Punkte erfordern eine etwas ausführlichere Besprechung.

1. Wasserbilanz.

Die zugeführte Teemenge betrug in allen Versuchen gleichmäßig 1500 ccm.

Ohne Insulin schwankte die Gesamtausscheidung zwischen maximal 2100 ccm und minimal 1650 ccm (Durchschnitt 1867 ccm). Die renale Ausscheidung bewegte sich zwischen 750 und 1930 ccm (Durchschnitt 1458 ccm). Die extrarenalen Werte lagen zwischen 170 und 1050 ccm (Durchschnitt 909 ccm). Im Durchschnitt wurden also 125% der zugeführten Flüssigkeitsmenge in 4 Stunden ausgeschieden, davon 98% auf renalem, 27% auf extrarenalem Wege. Zeitlich fällt in allen unseren Versuchen der überwiegende Teil (mehr als $^2/_3$) der Urinausscheidung in die ersten 2 Stunden. Die Gewichtsabnahme im 4-Stundenversuch schwankte zwischen 45 und 600 g (Durchschnitt 325 g).

Diese Ergebnisse entsprechen völlig den sonst in der Literatur mitgeteilten Erfahrungen [*Veil*[2]), *Nonnenbruch*[3]) u. a.]. Die unter Nr. 7

Tabelle 9.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Nr.	Name, Zustand, Gewicht der Versuchsperson	Trinkmenge in g	Insulin-Dosis E.	Gewichtsschwankung	Wasserausscheidung in % der Einfuhr			Harn NaCl		Zeitl. Verhalten der Urinausscheidung	Maximale Abweichungen (Zeit in Minuten)		Hypoglykämische Symptome	Bemerkungen
					Gesamt %	Renal %	Extrarenal %	%	g		Serum NaCl %	Serumeiweiß %		
1	*Zu.* Abgeklungene CO Intoxikation 66,3 kg	1500	—	−440	129	107	22	0,37	6,16	In den ersten 2 Std. 1060 ccm	−0,025 (30 Min.)	Hydrämiereaktion −0,22 (30 Min.)	—	—
			12+8	−900	160	86	74	0,46	5,93	In den ersten 2 Std. 990 ccm	−0,019 (30 Min.)	Abflachung der Hydrämiekurve −0,29 (120 Min.)	++	
2	*An.* Abgelaufene Pleuritis sicca 65,4 kg	1500	—	−350	123	109	14	0,42	6,88	In den ersten 2 Std. 1410 ccm	−0,026 (15 Min.)	Hydrämiereaktion −0,79 (15 Min.)	—	—
			12+12	−500	135	105	33	0,33	5,2	In den ersten 2 Std. 1410 ccm	−0,038 (15 Min.)	Umkehr der Hydrämiekurve +0,43 (60 Min.)	+	
3	*Rö.* Neurasthenie 51,9 kg	1500	—	−500	133	113	20	0,37	6,29	In den ersten 2 Std. 1360 ccm	—	—	—	—
			8+8	−800	160	100	60	0,3	4,5	Urin nur in den erst. 90 Min.	—	—	+++	
4		1500	—	−150	107	73	34	0,36	6,29	In den er-	−0,049	Angedeutete Hydrämiereaktion	—	

	57,1 kg									1445 ccm		—0,54 (15 Min.)		
5	*Ku.* Symptomloses Ulcus duodeni 53,6 kg	1500	—	—300	120	93	27	0,38	5,28	In den ersten 2 Std. 1110 ccm	—	—	—	—
			12+8	—300	120	90	30	0,51	6,8	In den ersten 2 Std. 1180 ccm	—		+	—
6	*Bu.* Neurasthenie 51,9 kg	1500	—	—300	120	100	20	0,31	4,66	In den ersten 2 Std. 1420 ccm	—0,020 (30 Min.)	Hydrämiereaktion nur gering —0,12 (30 Min.)	—	—
			12+8	—300	120	86	34	0,29	3,74	Urinausscheid. nur in den erst. 90 Min.	—0,096 (30 Min.)	Anstieg der S. E. Concentr.! +0,15 (30 Min.)	++	—
7	*Me.* Gesunde Versuchsperson 69,8 kg	1500	—	—350	120	50	70	0,55	4,13	—	—	Hydrämiereaktion —0,28 (30 Min.)	—	Während der Versuche nicht zu Bett gelegen.
			12+12	—250	117	74	43	0,39	4,3	—	—0,046 (30 Min.)	Abflachung der Hydrämie-Kurve —0,09 (30 Min.)	+	
8	*Gr.* Status p. gastroenterostomiam	1500	—	—600	140	129	11	0,29	5,59	In den ersten 2 Std. 1550 ccm	—0,038 (30 Min.)	Hydrämiereaktion —0,55 (30 Min.)	—	—
			12+12	—300	120	93	27	0,34	4,63	In den ersten 2 Std. 1250 ccm	+0,008 (90 Min.)	+0,23 (30 Min.)	++	—

in unserer Versuchstabelle aufgeführte Versuchsperson zeichnet sich durch eine besonders hohe extrarenale Ausscheidung (1050 ccm) und eine auffällig niedrige renale Wasserabgabe (750 ccm) aus. Der in Frage kommende Patient hat als einziger in allen unseren Versuchen während der 4-Stundenperiode nicht zu Bett gelegen, sondern aufrechte Körperhaltung eingenommen. Daraus erklärt sich die Verschiebung der Ausscheidung von der renalen zur extrarenalen Seite [*Seyderhelm* und *Goldberg*[15])].

Die zweimalige *Zufuhr von Insulin* in den in der Tabelle angeführten Dosen ändert die Ergebnisse des W.V. in folgender Weise. Die Gesamtausscheidung schwankt zwischen 1750 und 2400 ccm. (Durchschnitt 1971 ccm = 131% der zugeführten Flüssigkeitsmenge). Der renale Anteil beläuft sich dabei auf 1379 ccm (maximal 1580 ccm, minimal 1100 ccm) = 91% der Zufuhr. Die extrarenale Ausscheidung hat als Grenzwerte 315 und 1100 ccm (Durchschnitt 593 ccm, d. h. 40% der Flüssigkeitszufuhr). Die Gewichtsabnahme in 4 Stunden liegt zwischen 250 und 900 g (Durchschnitt 463 g).

Eine Gegenüberstellung dieser Werte *mit* und *ohne* Insulin gibt die folgende Tabelle, die die berechneten Durchschnittszahlen aus 8 Versuchen enthält.

Tabelle 10.

W. V.	Gewichtsschwankung in 4 Stunden	H_2O-Ausscheidung in % der Einfuhr		
		Gesamt	Renal	Extrarenal
ohne Insulin	— 323	125	98	27
mit Insulin .	— 463	131	91	40

Im einzelnen ist unter Insulin die Gesamtausscheidung von 8 Versuchen 4mal erhöht (*Fall 1—4, Tab. 9*), *2mal die gleiche wie an den Kontrolltagen* (*Fall 5 und 6*), *2mal herabgesetzt*, (*Fall 7 und 8*). *Die Bremsung der renalen Ausscheidung ist in 4 Fällen deutlich ausgeprägt* (*Nr. 1, 3, 6, 8*) *und in 2 Fällen angedeutet* (*Nr. 2 und 5*). *2mal ist die Diurese unter Insulin vermehrt*: bei dem Patienten, der während des Versuchs aufrechte Körperhaltung einnahm (Nr. 7), sowie in Fall 4. Nur bei den letztgenannten ist der extrarenale Anteil der Wasserabgabe unter Insulin niedriger als in den Wasserversuchen. *Bei den übrigen 6 Versuchspersonen findet sich eine zum Teil sehr erhebliche Zunahme der extrarenalen Ausscheidung.* Der größte Teil dieser extrarenalen Wasserabgabe fällt in die 2. bis 4. Stunde. Sie erreicht in 6 von 8 Fällen ihr Maximum in der 3. Stunde. Es koinzidiert also der Gipfel der extrarenalen Ausscheidung mit dem Auftreten der Hypoglykämie. In der durch die Hypoglykämie bedingten Schweißabgabe ist jedenfalls *ein* Grund für den Anstieg der extrarenalen Wasserabgabe zu suchen. Es hängt

wohl auch die 4mal beobachtete Erhöhung der Gesamtwasserausscheidung unter Insulin ursächlich mit besonders stark auftretenden hypoglykämischen Erscheinungen zusammen.

Auch der zeitliche Verlauf der Urinsekretion ist in der Hälfte der Fälle in den Insulinversuchen gegenüber den Kontrollen verändert. Die Urinausscheidung ist auf die ersten 2 Stunden zusammengedrängt. Sie sistiert 2 mal von der 3. Stunde an überhaupt (Nr. 2 und 6), in Fall 4 und 7 beträgt sie in den beiden letzten Stunden nur 140 bzw. 200 ccm.

2. *Kochsalzbilanz.*

Bei der Besprechung der NaCl-Ausscheidung im Wasserversuch muß nochmals eine Einschränkung wiederholt werden. Die Versuchspersonen bekamen zwar eine gleichmäßige Nahrung, die täglich etwa die gleiche Menge Kochsalz enthielt (ungefähr 12—14 g). Indessen mußte eine genaue stoffwechselmäßige Einstellung mit quantitativer NaCl-Bestimmung der zugeführten Speisen, wie sie an sich erforderlich wäre, aus technischen Gründen unterbleiben.

Die spezifischen Gewichte der gelassenen Harnmengen zeigten in den Wasserversuchen mit und ohne Insulin keinen Unterschied. In der Regel wies bereits der in der 2. halben Stunde gelassene Urin die maximale Verdünnung auf (1001—1002). Von der 3. Stunde an stiegen entsprechend den geringeren Harnmengen die spezifischen Gewichte und erreichten im allgemeinen maximal 1006 (2mal 1008).

Die Gesamtkochsalzausscheidung ist aus Tab. 9 ersichtlich. Prozentual schwankt sie ohne Insulin zwischen 0,29 und 0,55, mit Insulin zwischen 0,29 und 0,51. In den Wasserversuchen wurden durchschnittlich 5,43 g NaCl, in den Insulinversuchen 5,0 g NaCl ausgeschieden. *Im einzelnen zeigen 5 Patienten (Nr. 1, 2, 3, 6, 8) unter Insulin eine Kochsalzeinsparung; in 3 Fällen tritt im Gegenteil unter den gleichen Bedingungen eine Vermehrung der Kochsalzausscheidung in Erscheinung.*

Um die Frage der Kochsalzretention unter Insulin zu prüfen, wurde an einer stoffwechselmäßig eingestellten gesunden Versuchsperson in einem langfristigen Versuch die NaCl-Bilanz geprüft. Das Protokoll sei hier eingefügt, weil das Ergebnis zur Beurteilung der Wirkung des Insulins auf die Kochsalzbilanz erforderlich ist.

In einer 3tägigen Vorperiode zeigt der Patient eine gleichmäßige NaCl-Ausscheidung zwischen 7,4 und 7,8 g. Am Versuchstage erhält er 2mal 20 E. Insulin. Die Kochsalzausscheidung beträgt an diesem und am folgenden Tage je etwa 2 g weniger als in der Vorperiode. Die Hälfte des retinierten NaCl wird am 3. Tage ausgeschieden. Ein Teil scheint auch dann noch in den Geweben festgehalten zu sein. Wenigstens spricht der Anstieg des Körpergewichts in diesem Sinne. Man muß sich also vorstellen, daß anfangs unter Insulin eine trockene und erst später eine feuchte NaCl-Retention statthat.

Datum	Urinmenge	Spez. Gewicht	NaCl %	NaCl g	Körpergewicht	Insulin Leo
8. II. . . .	1400	1010	0,53	7,4	43,0	
9. II. . . .	1100	1015	0,71	7,8	43,0	
10. II. . . .	1000	1012	0,75	7,5	42,4	
11. II. . . .	1000	1015	0,55	5,5	42,0	2mal 20 E.
12. II. . . .	750	1020	0,83	5,8	42,5	
13. II. . . .	950	1015	0,96	9,1	43,2	
14. II. . . .	550	1025	1,20	7,1	43,6	
15. II. . . .	1000	1013	0,73	7,3	43,3	

Der durch den Schweiß entstandene NaCl-Verlust ist nicht erfaßt worden. Es wäre also an sich möglich, daß auch da, wo im W.V. eine Kochsalzeinsparung beobachtet wurde, diese nur eine scheinbare ist. *Der Ausfall des langfristigen Versuchs macht eine insulinbedingte NaCl-Retention wahrscheinlicher.*

3. *Intermediärer Wasserstoffwechsel.*

Der Einfluß des Pankreashormons auf den Wasserstoffwechsel ist bereits wiederholt Gegenstand spezieller Untersuchungen gewesen. Die in der Literatur sich findenden Resultate sind äußerst widerspruchsvoll. Es ist nach Insulindarreichung sowohl eine Bluteindickung [*Klein*[50, 52] bei Diabetikern, *Olmstedt*[54]), *Drabkin*, *Page* und *Edwards*[49]) bei Hunden und Katzen, *Staub*[5]) bei Nephritikern] wie eine Blutverwässerung [*Olmstedt*[54]), *Haldane*, *Kay* und *Smith*[53]), *Vollmer* und *Serebrijski*[11]) bei Kaninchen, *Klein*[52]), *Vollmer* und *Serebrijski*[11]) bei nichtdiabetischen Menschen] gesehen worden.

In 6 von unseren 8 mitgeteilten Versuchen haben wir uns durch fortlaufende Kontrollen des Serumeiweißwertes, des Serumkochsalzes und der Erythrocyten eine Vorstellung über die durch das Insulin verursachten intermediären Verschiebungen zu machen gesucht. Solche Untersuchungen können natürlich immer nur Augenblicksbilder geben. *EinFaktor* bleibt immer mehr oder weniger unberücksichtigt: das Gewebe. Aus technischen Gründen beschränken wir uns auf die Wiedergabe von 3 Doppelkurven (s. Abb. 4).

In allen Wasserversuchen *ohne* Insulin wurde 15—30 Min. nach dem Trinken eine deutliche Hydrämie beobachtet, die sich in einer Abnahme der Serumeiweißkonzentration und der Erythrocytenzahl äußerte. In Tab. 9 sind die maximalen Abweichungen vom Nüchternwert in Spalte 12 und 13 zusammengestellt. Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Zeit in Minuten, in denen sie erreicht wurden. Die Abnahme der Bluteiweißkonzentration war im allgemeinen 60—120 Min. nach dem Trinken völlig, oder jedenfalls zum größten Teil, ausgeglichen.

Unter Insulin trat 2mal (Nr. 6 und 8) die Abnahme der Serumeiweißkonzentration *nicht* auf; es erfolgte vielmehr ein Konzentrationsanstieg. In 2 weiteren Fällen (Nr. 2 und 7) zeigte sich zwar eine Hydrämiereaktion, die aber weniger ausgesprochen war als im Kontrollversuch; einmal (Fall Nr. 1) war keine Beeinflussung der Kurve in bezug auf den Grad des Absinkens, wohl aber auf den zeitlichen Verlauf nachzuweisen, indem der tiefste Punkt erst nach 120 Min. erreicht wurde. Eine Versuchsperson zeigte unter Insulin ein tieferes Absinken des Serumeiweißwertes, also eine stärkere Blutverdünnung als in dem Kontrollversuch (Nr. 4).

Abb. 4. - - - - **W. V. ohne Insulin.** ——— **W. V. mit Insulin.**

Der Verlauf der Blutkochsalzkurve ist in 5 von 6 Fällen mit und ohne Insulin prinzipiell der gleiche, d. h. es kommt nach 15—30 Min. zu einer Hypochlorämie, die nach 2—4 Stunden, manchmal nach Schwankungen über den Ausgangswert hinaus, ausgeglichen ist. Nur in Fall 8 bleibt unter Insulin das Absinken des Serumkochsalzes aus.

Es kommt also in der Mehrzahl der Fälle als Ausdruck der Insulinwirkung zu einer Umkehr bzw. zu einer quantitativen Änderung der Hydrämiereaktion. Auffälligerweise wurde diese Erscheinung auch da beobachtet, wo eine Wassereinsparung fehlte (Fall 1, 2, 6). Über die Deutung dieser Vorgänge siehe Teil II, S. 564.

Besprechung der Einzelfälle.

Es wurde bisher das Verhalten unserer Versuchspersonen gegenüber Insulin nach den Gesichtspunkten der Wasser- und Kochsalzbilanz

sowie des intermediären Wasserstoffwechsels berücksichtigt. Dabe
hat sich gezeigt, daß nicht alle Patienten die gleiche Reaktionsforn
aufwiesen. Es läßt sich indessen eine zwanglose Einteilung unsere
Materials in 4 Gruppen durchführen.

In den Insulinversuchen findet sich:

Bei Gruppe 1 (Fall 8): Gesamtausscheidung herabgesetzt; renal
und extrarenale Ausscheidung herabgesetzt; NaCl-Ausscheidung ver
ringert; Umkehr der Hydrämiereaktion; kein Abfall der Blutkochsalz
kurve.

Bei Gruppe 2 (Fall 4): Gesamtausscheidung vermehrt; Anstieg de
renalen und extrarenalen Ausscheidung; NaCl-Ausscheidung vermehrt
Hydrämiekurve wie im Kontrollversuch; Serumkochsalzkurve zeig
stärkeres Absinken als im Kontrollversuch.

Bei Gruppe 3 (Fall 1 und 3): Gesamtausscheidung vermehrt; renal
Ausscheidung verringert; extrarenale Ausscheidung vermehrt; NaCl
Ausscheidung verringert; Hydrämiekurve abgeflacht.

Bei Gruppe 4 (Fall 2, 3, 6, 7): Gesamtausscheidung gleich den
Kontrollversuch oder (Fall 2 und 7) unwesentlich verändert; renale un
extrarenale Ausscheidung 2 mal gleich, 2 mal unwesentlich verändert
Kochsalzausscheidung 2 mal vermehrt, 2 mal vermindert; abgeflacht
Hydrämiekurve.

Der einheitliche Ausfall der Säuglingsversuche erlaubt eine *Wertun*
dieser Ergebnisse. Wassereinsparung, Herabsetzung der Kochsalzaus
scheidung, Umkehr der Hydrämiereaktion haben wir im Wasserversuc
bei Säuglingen als eindeutigen Ausdruck einer durch das Insulin bewirkte
Reaktion kennengelernt.

Die Gruppe 1 der Erwachsenen zeigt ein in allen erwähnten Faktore
dem Säugling analoges Verhalten. Wir glauben also hier von eine
deutlichen positiven Beeinflussung des Wassersalzhaushaltes sprechen z
können. Man könnte diese Reaktion kurzweg als „Säuglingsreaktion"
bezeichnen.

Die Gruppe 2 ist dadurch charakterisiert, daß alle Vorgänge unte
Insulin umgekehrt verlaufen wie bei Versuchspersonen mit der Säug
lingsreaktion. In Hinsicht auf diese liegt eine „paradoxe" Insulin
wirkung vor.

Zwischen diesen beiden Extremen halten Gruppe 3 und 4 die Mitte
In Gruppe 3 ist der Insulineffekt noch deutlich, wenn auch sehr gering
Die vermehrte Gesamtwasserausscheidung erklärt sich durch den infolg
der Hypoglykämie bedingten Anstieg der extrarenalen Ausscheidung

Bei Gruppe 4 vermissen wir jede Insulinwirkung auf den Wasser
stoffwechsel. Die Abweichungen zwischen Insulin- und Kontrollver
suchen liegen im Bereich des Physiologischen.

Die verschieden intensive Wirkung des Insulins kann durch die Dosierung nicht erklärt werden: die Versuchspersonen aus Gruppe 1 und 4 erhielten beispielsweise gleiche Mengen Insulin, während in Gruppe 2 und 3 alle in unseren Versuchen angewandten Dosierungen vertreten sind.

Zusammenfassung.

Vollmer und Serebrijski haben auf Grund ihrer 4 an Erwachsenen angestellten Versuche eine Insulinwirkung im Sinne der Einschränkung der Gesamtwasserausscheidung sowohl des renalen wie des extrarenalen Anteils angenommen.

Wir möchten als Ergebnis unserer eigenen Beobachtungen eine derartige gesetzmäßige Insulinwirkung auf den Wasserstoffwechsel des Erwachsenen ablehnen. Selbstverständlich können wir die Gültigkeit der von uns beschriebenen Erscheinungen nur für die von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen beurteilen (Wasserversuch, Zeit, Dosierung des Insulins usw.).

Eine konstante gleichmäßige Wirkung des Insulins auf den Wasserstoffwechsel findet sich beim Erwachsenen nicht. Weder die Gesamtwasserausscheidung, noch ihr renaler oder extrarenaler Anteil, nicht die Kochsalzausscheidung im Harn, am ehesten noch Serumeiweiß- und Kochsalzkurven zeigen unter Insulin ein gesetzmäßiges Verhalten, so daß alle Versuchspersonen in gleicher Weise reagierten.

Beim Erwachsenen haben wir vielmehr alle Übergangsformen der Insulinwirkung gesehen, von der starken Beeinflussung, wie sie beim Säugling die Regel ist, bis zu Beobachtungen, in denen der Insulineffekt völlig zu fehlen scheint, und einer solchen, die an eine paradoxe Insulinwirkung denken läßt. Die Reaktion des gesunden Erwachsenen auf das Insulin ist also vom Gesichtspunkt des Wasserstoffwechsels aus keine typische. Sie muß abhängig sein von bis jetzt noch nicht erfaßten Faktoren. Es liegt nahe, dabei an individuell verschiedene Füllung der Glykogenspeicher zu denken.

B. Versuche bei Patienten mit gestörtem Wasserstoffwechsel.

Den Untersuchungen an normalen Säuglingen und Erwachsenen schließen wir Versuche bei kranken Individuen an. Wir haben uns hier vorläufig mit Stichproben begnügt und vor allem solche Fälle berücksichtigt, bei denen eine Störung des Wasserstoffwechsels anzunehmen war.

1. Diabetes insipidus.

Eine Beeinflussung der Stoffwechselstörung beim D. i. durch Insulin ist von *Villa*[55]) behauptet worden. *Villa* hat in einem einzigen derartigen Fall unter Insulindarreichung ein Absinken der täglichen Urinmenge von 11 auf 2 Liter und einen Ansteig des spezifischen Gewichtes von

Tabelle 11.

Nr.	Name	Auszug aus der Krankengeschichte	Durchschnittszahlen aus einer dreitägigen Vorperiode ohne Medikation				Durchschnittszahlen aus der Insulin-Periode					Durchschnittszahlen aus Tagen mit Hypophysensubstanzverabreichung.			
			Flüssigkeitszufuhr	Urinmenge	Urin NaCl %	Urin NaCl g	Flüssigkeitszufuhr	Urinmenge	Urin NaCl	Insulin-Dosis	Dauer der Insul. Verabfolgung	Flüssigkeitszufuhr	Urinmenge	Urin NaCl	Dauer, Art, Menge der Präparate
1	*Ed.*	Nov. 1923 Mammaamputation wegen Carcinom. Seit April 1925 vermehrt. Durst. Hyperchlorur.-hypochlorämischer Typ. Obduktion: Metastase im Hypophysenstiel.	8700	8600	0,09	8,5	6400	7500	0,198% 8,87 g	2×20 E	2 Tg.	3500	5200	0,119% 6,2 g	1 Tag 1 ccm Pituitrin
2	*Ki.*	Mit 52 J. plötzlich auftretende Durstzustände. Serum NaCl 0,74. Abflachung der Sella turcica.	2700	2500	0,21	7,0	2300	2600	0,29% 7,7 g	4×5 E 3×10 E	2 Tg. 2 Tg.				
3	*Bu.*	Mit 22 J. im Anschluß an grippal. Infekt Änderung des psych. Verhaltens. Seitdem Symptome von D. i. Hypochlorurischer-hyperchlorurischer Typ.	8800	9800	0,25	24,0	10,300 gewöhl. Kost	10,300	0,22% 23,0 g	40 E. Tetewop	1 Tg.	8200 salzarm	9200	0,159% 14,6 g	1 Tag 1 ccm Pituitrin
4	*Br.*	Hypochloräm.-hyperchlorurische Form von D. i., seit 6 Jahren bestehend.	8400	8700	0,09	9,5	9400	8800	0,116% 10,2 g	20+20E Leo 40+40E Leo	1 Tg. 1 Tg.	6700	6250	0,169% 10,5 g	3 Tage 2×1 ccm Hypophysin
5	*Else Dy.*	Mit 27 Jahren erste Symptome des D. i. Unklare	9900	9700	0,15	14,5	10300	10300	0,15% 15,5 g	3×40E Leo 50+40	1 Tg. 1 Tg.	3600 salzarm	3500	0,18% 6,3 g	3 Tage 2×1 ccm

Tabelle 12.

Else Dy., 29 J., Diab. insipidus (idiop.)

Zeit	Körpergewicht	Harn			Extrarenale Aussch.	Blut			Bemerkungen
		Menge	Sp. G.	NaCl		Ery.	Refr. %	NaCl %	
				1. Wasserversuch (Volhard).					
8,00 8,45	60,500	—	—		0	5,3 5,0	8,34 8,28	0,683 0,654	1500 Tee nüchtern (8—$^1/_2$9 Uhr)
9,00 9,30	61,200	850	1000		150	—	—	—	—
0,00 0,45	60,400	600	1000	0,23% 6,5 g	—	4,8	8,43	0,641	—
1,00 1,30	—	600	1000		0	—	—	—	—
2,00 2,30	59,000	800	1000		0	4,6	8,28	0,661	—
ımme	— 1500	2850	1000	0,23% 6,5 g	150	—	—	—	3000 Ges. Aussch.
, der nfuhr	—	190%	—		10%	—	—	—	200% der Einfuhr
Zeit				**2. Wasserversuch + Insulin.**					
8,00 8,45	61,100	—	—		—	5,4 4,5	7,89 7,65	0,638 0,632	1500 Tee (8—$^1/_2$9 Uhr) $^1/_2$8 Uhr 12 E. Ins. Leo.
9,00 9,30	61,700	750	1000		150	—	—	—	1 Kognak 12 E. Ins. Leo.
0,00 0,45	60,700	550 400	1000 1000	0,12% 3,7 g	450	4,5	7,69	0,697	—
1,00 1,30	59,600	750	1000		—50	—	—	—	11,00 kein Harn, hypoglykämisch
2,00 2,30	59,100	600	1000		—100	4,7	8,75	0,698	1 Kognak
ımme	—2000	3,050	1000	0,12% 3,7 g	450	—	—	—	4050 ccm Ges. Aussch.
, der nfuhr	—	240%	—		30%	—	—	—	270% der Einfuhr

1001 auf 1010 gesehen und aus dieser vereinzelten Beobachtung recht weitgehende Schlüsse gezogen. Die Erfahrungen unserer Klinik haben ein völliges Versagen der Insulinwirkung beim D. i. ergeben. Einen Teil der hierher gehörigen Fälle hat Herr Prof. *Umber* in seinem Buch Ernährung und Stoffwechselkrankheiten (3. Aufl. 1925) bereits kurz veröffentlicht. Wir bringen hier noch einmal eine genauere tabellarische Zusammenstellung (Tab. 11).

Es erhellt daraus deutlich, daß weder die Urinmenge noch die abso- lute oder prozentuale Kochsalzausscheidung unter Insulin die geringste Änderung erfährt. In allen Fällen wurde der Stundenausscheidung nach Verabfolgung der Insulininjektion besondere Beachtung geschenkt. Auch hier zeigte sich keine Abweichung gegenüber den Vortagen.

Bei Fall 5 der Tab. 11 haben wir einen Wasserversuch mit und ohne Insulin vorgenommen, dessen Protokoll wiedergegeben sei (s. Tab. 12). Bemerkenswert ist dabei die Abnahme der Kochsalzausscheidung unter Insulin, sowie der erhebliche Anstieg der Serumeiweiß-Kon- zentration. Auch hier muß wohl die Zunahme der Gesamtwasser- ausscheidung durch die Hypoglykämie erklärt werden.

Von besonderem Interesse ist der Vergleich zwischen Insulin- und Hypophysinwirkung (vgl. Tab. 11). In 3 von 4 Fällen bewirken Hypo- physenpräparate einen erheblichen Rückgang der Diurese und erzielen somit einen beträchtlichen Anstieg des prozentualen NaCl-Gehaltes. Diese Tatsache ist ein neuer Beleg für die Annahme, daß dem Insulin in seiner wasserretinierenden Funktion ein vom Hypophysin prinzipiell verschiedener Angriffspunkt zukommt.

2. *Morbus Basedow.*

Ebenso wie beim Diabetes insipidus fehlt bei 2 Fällen von Morbus Basedow jede charakteristische Einwirkung des Insulins auf den Wasser- stoffwechsel. Unsere Ergebnisse sind in Tab. 13 wiedergegeben. Die Wasserversuche mit und ohne Insulin zeigen Schwankungen innerhalb der physiologsichen Abweichungen.

3. *Leberkranke.*

Die Bedeutung der Leber für den Wasserstoffwechsel hat erst durch die Arbeiten der letzten Jahre [*Pick*[57]), *Pick* und *Mautner*[58]), *Mautner*[56]), *Saxl* und *Donath*[60]), *Pollitzer* und *Stolz*[63])] die gebührende Würdigung erfahren. Während die einen [*Mautner*[58])] die erwähnte Teilfunktion der Leber durch mechanische Momente (Sperrmechanismus der Leber- venen) erklären, sehen die anderen (*Pick und seine Schüler*) in einem hypothetischen Leberhormon die Ursache dieser Erscheinung. *Saxl* und *Donath* haben als erste auf die Rolle des reticulo-enthothelialen Systems bei der Wasserregulation hingewiesen.

Merkwürdigerweise hat die Klinik diese Probleme noch wenig berücksichtigt. Übereinstimmend ist von *Mautner* l. c., *Pick* und *Wagner*[59]), *Adler*[62]), *Pollitzer* und *Stoltz* l. c. über eine Hemmung der Diurese bei Lebererkrankungen berichtet worden. Eingehende Untersuchungen über die Abhängigkeit dieser Diuresehemmung von der Art und Schwere der Leberschädigungen liegen vorläufig noch nicht vor.

Eine ziemlich umfangreiche Literatur ist dagegen über die therapeutische Bedeutung des Insulins bei Lebererkrankungen entstanden. Nachdem durch *Umber*[1]) seit langem der Glykogenmangel der Leberzelle als ursächliches Moment ihrer Erkrankungsbereitschaft beschuldigt wurde, lag der Gedanke nahe, bei der geschädigten Leberzelle eine erhöhte Glykogenfixation durch Insulin in die Wege zu leiten. Unsere eigenen therapeutischen Versuche in dieser Richtung, über die an anderer Stelle demnächst berichtet werden soll, gehen zeitlich schon sehr weit, bis in die ersten Anfänge der Insulinära zurück. Wir haben bisher von einer Publikation der Ergebnisse Abstand genommen, weil objektive Beweise für die Wirksamkeit einer solchen Therapie schwer oder gar nicht zu erbringen sind. Die bisher vorliegenden Mitteilungen beweisen den Mangel eines solchen objektiven Maßstabes. Experimentelle Untersuchungen über Insulin und Lebererkrankungen sind von *Klein*[51]) angestellt worden. Es fanden sich dabei wichtige Zusammenhänge zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Wasserregulation, auf die im einzelnen hier nicht näher eingegangen werden kann. Nach *Kleins* Ansicht besteht die Insulinwirkung in einer Verstärkung der an sich schon beim Leberkranken verlangsamten Regulation des Wasser- und Kohlehydratstoffwechsels.

Unsere eigenen Wasserversuche an Leberkranken umfassen 3 Fälle. Diese Zahl ist zu klein, um in so wichtigen Fragen zu endgültigen Schlüssen zu kommen. Der einheitliche Ausfall unserer Ergebnisse scheint uns aber eine Publikation im Rahmen dieser Arbeit schon jetzt zu rechtfertigen. Eine Weiterführung dieser Untersuchungen auf breiterer Basis ist geplant.

Wir haben einen Fall mit leichter, einen Fall mit schwerer und einen Fall mit mittelschwerer Leberschädigung berücksichtigt. Bei den Patienten wurde, wie in den Normalfällen, ein Volhardscher Wasserversuch angestellt und 2 Tage später die gleiche Flüssigkeitsbelastung bei gleichzeitiger Insulinapplikation wiederholt (s. Tab. 13).

In den Wasserversuchen *ohne Insulin* zeigt sich ausnahmslos eine erhebliche Einschränkung der Wasserausscheidung, die vor allem den renalen Anteil betrifft. Die Diurese beträgt in Fall 1 925, in Fall 2 330 und in Fall 3 895 ccm. Bemerkenswert ist dabei, daß Fall 2 mit der stärksten Diuresehemmung objektiv den geringsten Grad der Leberschädigung aufweist. Es handelt sich um einen Patienten, der 2 Tage vorher einen Cholelithiasisanfall durchgemacht hatte, der zu leichtem Icterus und gerade eben nachweisbaren Leberfunktionsstörungen geführt hatte. Entsprechend der geringen Wasserdiurese ist auch die Kochsalzausscheidung auffällig niedrig. Eine Blutverdünnung, gemessen an

Tabelle 13.

Nr.	Name und Krankheit	Trinkmenge in g	Insulin-Dosis E.	Gewichtsschwankung in 4 Std.	Wasserausscheidung in % der Einfuhr			Harn-NaCl in 4 Std.		Zeitl. Verhalten der Urinausscheidung	Maximale Abweichungen in % (Zeit in Minuten)		Hypoglykämische Symptome
					Gesamt	Renal	Extrarenal	%	g		Serum-NaCl in %	Serumeiweiß in %	
	Morbus Basedow												
1.	Otto *Dö.* Grundumsatz 63% gegenüber der Norm erhöht. Tachykardie. 50,3 kg Schwerer Morbus Basedow	1500	—	−300	120	90	30	0,46	5,8	1060 ccm i. den ersten 2 Std.	−0,046 (90 Min.)	Hydrämiereaktion −0,49 (90 Min.)	—
			12+12	−300	120	83	37	0,31	3,84	1140 ccm in d. ersten 2 Std.	−0,044 (30 Min.)	Keine Hydrämiereaktion +0,09 (60 Min.)	+
2.	Emma *Ey.*, 19 Jahre Grundumsatz 65% gegenüber der Norm erhöht. 50,3 kg	1500	—	−200	113	77	36	0,3	3,5	1030 ccm in d. ersten 2 Std.	—	—	—
			8+8	−200	113	77	36	0,33	3,9	1000 ccm in d. ersten 2 Std.	—	—	(+)
	Lebererkrankungen												
1.	*Ko.* Schwere infekt. Cholangie mit Übergang in subakute Atrophie. Deutliche Zeichen von Leberparenchymschädigung. 58,0 kg	1500	—	−550	93	62	31	0,25	2,31	770 ccm in den ersten 2 Std.	—	Hydrämiereaktion −0,33 (30 Min.) −0,4 (240 Min.)	—
			12+12	−200	100	87	13	0,29	3,8	Von d. dritten Stunde an anurisch	—	Umkehr der Hydrämiereaktion +0,21 (60 Min.)	(+)
2.	*Schw.* Cholelithiasis. Leichter Ikterus. Kein Hinweis auf Leberparenchymschädigung 59,0 kg	1300	—	+550	58	25	33	0,32	1,05	Nur 1× Urin	−0,031 (120 Min.)	Hydrämiereaktion −0,15 (30 Min.) −0,58 (120 Min.)	—
		1500	12+12	+300	80	40	40	0,33	2,01	Urinausscheid. nur in d. 1. Std.	−0,019 (120 Min.)	−0,28 (120 Min.) −0,49 (240 Min.)	—
3.	*Fi.* Chron. infekt. Cholangie		—	±0	100	59	41	0,22	1,97	850 ccm in den ersten 2 Std.	−0,042 (15 Min.)	−0,18 (15 Min.)	—

Erythrocyten, Serumeiweißkonzentration und Serum-NaCl, tritt in allen Fällen ein. Doch hat sie sich im Gegensatz zum Verlauf bei Normalpatienten nach 4 Stunden noch nicht völlig wieder ausgeglichen.

Die *Insulinwirkung* ist in allen Fällen sehr bemerkenswert. *Ausnahmslos steigt nämlich die Diurese an.* Sie beträgt bei Fall 1 1355, bei Fall 2 610 und bei Fall 3 1310 ccm. Die Gesamtwasserausscheidung ist 2mal vermehrt, einmal geringfügig herabgesetzt. Die NaCl-Ausscheidung im Urin ist in allen Fällen beträchtlich vermehrt.

Die Erscheinungen entsprechen etwa dem, was wir bei Normalfällen als „paradoxe Insulinreaktion" bezeichnet haben. Die Untersuchung der Blutverschiebung zeigt, daß es sich um einen prinzipiell verschiedenen Vorgang handelt. Während wir bei dem normalen Erwachsenen mit paradoxer Insulinwirkung eine verstärkte Hydrämiereaktion beobachtet haben, sehen wir bei Leberkranken 2mal eine Bluteindickung und 1mal eine Abschwächung der Hydrämiereaktion gegenüber den Wasserversuchen. Eine Erklärung dieser Erscheinung würde die Aufstellung von Hypothesen erfordern, die uns auf Grund der geringen Zahl unserer Fälle gewagt erscheinen.

Zusammenfassung.

Bei Diabetes insipidus und Morbus Basedow findet sich keine Änderung des Wassersalzhaushaltes durch Insulin. Insulin und Hypophysin zeigen prinzipiell verschiedenen Wirkungsmechanismus.

In 3 Fällen von Lebererkrankungen bestätigt sich, daß in Wasserversuchen nur ein geringer Teil der zugeführten Flüssigkeit wieder ausgeschieden wird. Die Diuresehemmung ist nicht proportional der Leberschädigung. Die geringste Wasserausscheidung zeigt ein Patient wenige Tage nach einem Cholelithiasisanfall. Möglicherweise spricht das in dem Sinne, daß durch den erhöhten Tonus der glatten Muskulatur eine mechanische Lebervenensperre eingetreten ist.

Insulin kann bei Patienten mit Leberschädigungen eine diuretische Wirkung haben. Der pathologische Ausfall des Volhardschen Wasserversuchs nähert sich damit physiologischen Verhältnissen. Es muß dabei dem Einwand begegnet werden, daß dieses physiologischere Verhalten der Besserung der Erkrankung zuzuschreiben sei. Das könnte für den Fall 2 zutreffen, der in der Tat sich auf dem Wege rascher Genesung befand. Bei den anderen Patienten war der Zustand klinisch völlig stationär und zeigte bei Fall 1 eher eine Tendenz zur Verschlechterung.

In der Tatsache, daß das Insulin bei Leberkranken eine umgekehrte Wirkung wie beim Normalen zeigen kann, sehen wir einen erneuten Hinweis auf die Abhängigkeit der Wasserwirkungen des Insulins vom Kohlehydratstoffwechsel.

Teil IV. Schlußbemerkungen.

Die auffälligste Tatsache, die aus unseren Untersuchungen über den Einfluß des Insulins auf den Wasserstoffwechsel des gesunden Menschen hervorgeht, *ist die ungleiche, oft geradezu konträre Insulinwirkung beim Säugling auf der einen und beim Erwachsenen auf der anderen Seite.*

Es wäre denkbar, daß die sehr verschiedene *Dosierung des Insulins* die Schuld hieran trüge, denn der Säugling erhält bis zu 1 E. pro Kilogramm Körpergewicht, der Erwachsene nur maximal $^1/_2$ E. Es fragt sich also: Kann eine gleichmäßige Wasserhaushaltwirkung des Insulins beim Erwachsenen und Säugling durch die gleiche Dosierung — berechnet aufs Kilogramm Körpergewicht — erreicht werden? Erhöhung der Dosen über $^1/_2$ E. pro Kilogramm führt beim Erwachsenen zu schweren Hypoglykämieen; auf diesem Wege ist also eine Gleichheit der Dosen nicht zu erzielen. Andererseits wird im Wasserversuch des Säuglings bei nur $^1/_2$ E. pro Kilogramm — gegeben in drei Stichproben (Fall 7, 12, 13) — nicht dieselbe, völlig regellose Insulinwirkung erreicht wie beim Erwachsenen; vielmehr tritt die Wasserretention auch jetzt noch ohne Ausnahme ein, wenn auch weniger stark als bei größeren Dosen. Eine quantitative Angleichung der Säuglings- und der Erwachsenendosen führt also in den Grenzen der klinischen Verträglichkeit des Insulins ebensowenig zur gleichen Wasserhaushaltwirkung, wie die klinisch-biologische Gleichheit unserer Dosierung, gemessen am Auftreten der Hypoglykämie. Damit ist erwiesen, daß die *Insulinverträglichkeit beim Säugling diejenige beim Erwachsenen erheblich übertrifft,* nicht aber daß die verschiedene Dosierung die Ursache der abweichenden Wasserhaushaltwirkung ist.

Eine viel wahrscheinlichere Erklärung dieser Wirkung liegt in den grundlegenden *Differenzen des Wasserstoffwechsels im jugendlichen und erwachsenen Organismus* [vgl. *Veil*[2]), *Schade*[4]), *Oehme*[64])]. Die Stufe nämlich, die der Wasserhaushalt beim Säugling — entsprechend phylogenetisch niederen Tieren — repräsentiert, ist gekennzeichnet durch abundanten Wasserumsatz, erhöhten Wassergehalt des Blutes, gesteigerte Hydrophilie der Gewebe, äußerste Labilität des Wassergleichgewichts und unvollkommene Regulation von Störungen der Osmose und des Ionenmilieus („Poikilosmose"). Eigenschaften also die bereits im 2. Lebenshalbjahr mit seinem Übergang zu wasserärmerer Kost, seiner Bluteindickung (s. oben) und Gewebswasserverarmung sowie seiner besseren Regulationsfähigkeit sich der Stufe des Erwachsenen zu nähern beginnen. Zur Deutung dieser Tatsache vermuten *Veil*[2]) u. a. beim Säugling eine „*Autonomie der Gewebe*" gegenüber den *wasserregulierenden Zentren,* die im jüngsten Alter noch nicht in Funktion sind (vgl. die Unmöglichkeit, beim tierischen Säugling durch Verletzung

der Zwischenhirnzentren Polyurien zu erzeugen, *Roussy*[65]). Auch mag die differente *endokrine Formel* des Säuglingsalters [Thymus +, Keimdrüsen —, vgl. *Schlesinger*[66]), *Veil*[2])] sowie die geringere Glykogendepotfüllung (*Pflüger*) Verschiedenheiten des Wasserhaushalts bedingen. Bedenkt man dies alles, so ist es verständlich, daß ein inneres Sekret, wie das *Insulin*, im peripher so labilen Wasserhaushalt des Säuglings Störungen hervorruft, die der gesunde Erwachsene und zum Teil auch bereits der ältere Säugling mit prompterer Regulierung bzw. erhöhter Insulinempfindlichkeit zu beantworten pflegt. Als sichtbarer Ausdruck dieser Störungen beim Säugling muß die durch Insulin bedingte Wassersalzretention und Bluteindickung gelten, die in gleicher Weise beim erwachsenen Organismus nicht oder nur in ganz seltenen Fällen zu erzielen ist.

Teil V. Zusammenfassung.

Versuche an Säuglingen.

1. Es wurden an 19 gesunden Säuglingen Versuche nach Art des Volhardschen Wasserversuches ohne und mit Insulin angestellt, und zwar mit folgenden Versuchsflüssigkeiten (Versuchszahl in Klammern): 1. Wasser (18), 2. Na-Salzlösungen (7), 3. $CaCl_2$-Lösungen (4), 4. HCl-Lösung (4), 5. Vollmilch (3), 6. saure Vollmilch (4), 7. Zuckerwasser (7). Die Trinkmengen schwankten zwischen 100 und 200 ccm, die Insulindosen zwischen 2mal 1 und 2mal 3 Einheiten.

2. Der Wasserversuch verläuft beim Säugling unter Insulin im Gegensatz zu den Kontrollversuchen mit unvollständiger Wasserausscheidung, erheblicher Retention von Kochsalz und Bluteindickung, d. h. mit Wasserretention im Gewebe.

3. Im Na-Salzwasserversuch kann die ohnehin vorhandene Wassersalzretention durch Insulin nur unbedeutend gesteigert werden. Es sind aber in der Mehrzahl der Fälle bei sonst nicht toxischen Insulindosen schwere hypoglykämische Reaktionen aufgetreten.

4. Bei Zufuhr von $CaCl_2$-Lösung erfolgt unter Insulin gegenüber den Kontrollversuchen Wassersalzretention bei fehlender Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen. Das verschiedene Verhalten unter Natrium- und Calciumionen wird auf einen Synergismus bzw. Antagonismus gegenüber dem Insulin bezogen. Offenbar bewirkt das Inselhormon die Gewebswasserretention auf dem Wege über das Na-Ion.

5. Durch Ansäuerung von Wasser und Vollmilch tritt gegenüber den säurefreien Versuchen gesteigerte Wasser- und Kochsalzausscheidung ein, die durch Insulin gehemmt werden kann. Ganz besonders groß ist die Wasser-Salzretention unter Insulin im sauren Vollmilchversuch, zumal bei saurer Reaktion der Grundnahrung. Im ungesäuerten Vollmilchversuch wirkt das Insulin fast gar nicht oder paradox.

6. Im Zuckerwasserversuch verschleiert die diuretische Wirkung des Zuckers offenbar einen Teil des wasserretinierenden Insulineffektes. Bei kohlehydratarmer Nahrung (Finkelsteinscher Entquellungsversuch) kann der steile Gewichststurz durch Insulin nicht aufgehalten werden. Hieraus wird geschlossen, daß das Insulin auch auf dem Weg über die Kohlehydrate seine wasserretinierende Wirkung auf die Gewebe entfaltet.

Versuche an Erwachsenen.

7. Es wurden an gesunden Versuchspersonen (8 Versuche) sowie an Diabetes insipidus, Basedow- und Leberkranken Volhardsche Wasserversuche ohne und mit Insulin angestellt. Die Trinkmenge betrug 1500 ccm, die Insulindosierung schwankte zwischen 2mal 8 und 2mal 12 Einheiten.

8. Bei gesunden Erwachsenen ergab sich im Gegensatz zu den Säuglingsversuchen keine gesetzmäßige Wirkung des Insulins auf den Wasserstoffwechsel. Vielmehr fanden sich alle Übergangsformen der Insulinwirkung von der Art der sog. Säuglingsreaktion (histiogene Wasser- und NaCl-Retention) bis zur vollen Umkehr dieses Verhaltens (paradoxe Reaktion). In der Mehrzahl der Fälle trat unter Insulin eine geringfügige Bluteindickung auf, selbst in solchen Versuchen, die die Wasser- und Kochsalzretention vermissen ließen.

9. Bei Diabetes insipidus und Morbus Basedow fand sich keine Beeinflussung des Wassersalzhaushalts durch Insulin. Insulin und Hypophysin zeigen prinzipiell verschiedenen Wirkungsmechanismus.

10. Bei Patienten mit Leberschädigung verschiedenen Grades konnte durch Insulin die im einfachen Wasserversuch beobachtete Diuresehemmung verringert werden. In diesen Fällen wirkt also Insulin diuretisch. Es wird hierin ein weiterer Hinweis auf die Abhängigkeit der Wasserhaushaltwirkung des Insulins vom Kohlehydratstoffwechsel gesehen.

11. Der Unterschied in der Wasserhaushaltwirkung des Insulins bei Säuglingen und Erwachsenen wird auf die physiologischen Differenzen im Wasser-Salzstoffwechsel, endokrinen System und Füllungszustand der Kohlehydratspeicher dieser beiden Altersklassen zurückgeführt.

12. Aus den vorstehenden Untersuchungen ergeben sich zwei therapeutische Konsequenzen, deren genauere Nachprüfung späteren Versuchen vorbehalten bleibt: a) Bei starker Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen bzw. erwünschter Überinsulinierung erscheint eine kochsalzarme Ernährung angezeigt. b) Für die Insulinmast bei dystrophischen Zuständen dürften saure Nahrungsgemische am geeignetsten sein.

Literatur.

Zusammenfassende Werke: [1]) *Umber, F.*, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 3. Aufl. Berlin und Wien 1925. — [2]) *Veil, W. H.*, Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**. 1923. — [3]) *Nonnenbruch, W.*, Über Diurese. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **26**. 1924. — [4]) *Schade, H.*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden 1921. — [5]) *Staub, H.*, Insulin. Berlin 1925. — [6]) *Grevenstuk* und *Laqueur*, Insulin. — [7]) *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung usw. Wien, Leipzig. — [8]) *Finkelstein, H.*, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 3. Aufl. 1924. — [9]) *Meyer, L. F.*, Idiopathische Ödeme im Säuglingsalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **17**. 1919. — Spezialliteratur: [10]) *Serebrijski* und *Vollmer*, Biochem. Zeitschr. **164**. 1925. — [11]) *Vollmer* und *Serebrijski*, Biochem. Zeitschr. **158**. — [12]) *Adlersberg, D.*, Biochem. Zeitschr. **169**. 1926. — [13]) *Rominger, E.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **26**. 1920. — [14]) *Grunewald* und *Rominger*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **33**. 1922. — [15]) *Seyderhelm* und *Goldberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**. 1926. — [16]) *Lasch, W.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **36**. 1923. — [17]) *Block, W.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **38**. 1924. — [18]) *Meyer, L. F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 17. — [19]) *Hirsch, Lotte*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **41**. 1926. — [20]) *Meyer, L. F.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **1**. — [21]) *Ohlmann, J.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **26**. 1920. — [22]) *Vogt, E.*, Zentralbl. f. Gynäkol. **47**. — [22a]) *Stern, W.*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **31**. 1926. — [23]) *Buttenwieser, S.*, Med. Klinik 1925. — [24]) *Tetzner* und *Ebel*, Med. Klinik 1926, Nr. 2. — [25]) *Wengraf, F.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **30**. 1921. — [26]) *Stransky* und *Weber*, Jahrb. f. Kinderheilk. **93**. — [27]) *Aschenheim, Else*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **24**. 1920. — [28]) *Vollmer, H.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **37**. 1924. — [29]) *Lust, F.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. 1911. — [30]) *Reiß, E.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **70**. 1909. — [31]) *Salge, B.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **1** u. **2**. 1911. — [32]) *Schloß, E.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **71**. 1910. — [33]) *Meyer, L. F.*, und *S. Cohn*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **2**. 1911. — [34]) *Meyer, L. F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 37. — [35]) *Meyer, L. F.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **71**. 1910. — [36]) *Lasch, W.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 4. — [37]) *Freudenberg, E.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **39**. 1925. — [38]) *Oehme, C.*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 30. — [38a]) *Starkenstein, E.*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 4. — [39]) *Niemann, A.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **82**. 1915. — [40]) *Rietschel, H.*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 26. — [41]) *Depisch* und *Hasenöhrl*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 43. — [42]) *Schiff* und *Choremis*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 39. — [43]) *Klein* und *Richawy*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **51**. — [44]) *Engels, W.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **51**. — [45]) *Tobler-Bessau*, Allgemeine pathologische Physiologie usw. Wiesbaden 1914. — [46]) *Schöndorff, B.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1903, Nr. 99. — [47]) *Frank, E.*, Therapie d. Gegenw. **65**. 1924. — [48]) *Freise, R.*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **30**. — [49]) *Drabkin, Page* und *Edwards*, zit. nach *Staub* (Nr. 5). — [50]) *Klein, O.*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**. — [51]) *Klein, O.*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**. — [52]) *Klein, O.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **93**. — [53]) *Haldane, Ihay* und *Smith*, zit. nach *Staub* (Nr. 5). — [54]) *Olmstedt*, zit. nach *Staub* (Nr. 5). — [55]) *Villa*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 43. — [56]) *Mautner*, Wien. Arch. f. inn. Med. **7**. — [57]) *Mautner* und *Pick*, Münch. med. Wochenschr. 1915. — [58]) *Mautner* und *Pick*. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **97**. — [59]) *Pick* und *Wagner*, Münch. med. Wochenschr. 1923. — [60]) *Saxl* und *Donath*, Klin. Wochenschr. 1924. — [61]) *Landau* und *v. Pap*, Klin. Wochenschr. 1923. — [62]) *Adler*, Klin. Wochenschr. 1923. — [63]) *Pollitzer* und *Holtz*, Klin. Wochenschr. 1924. — [64]) *Oehme, C.*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — [65]) *Roussy, G.*, Ann. de méd. **18**. — [66]) *Schlesinger, E.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **28**. 1925.

(Aus der II. Medizinischen Klinik des Charité-Krankenhauses zu Berlin. — Direktor: Geheimrat Professor Dr. *F. Kraus.*)

Konstitution und Hautfeuchtigkeit.

Von
Priv.-Doz. Dr. **Max Berliner** und Dr. **Julian Arendt.**

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 1. Dezember 1926.)

Die moderne klinische Forschung beschäftigt sich in zunehmendem Maße mit den Erscheinungen, die der Gesamtorganismus des Menschen in gesundem und krankem Zustande aufweist. Einen breiten Raum beanspruchen dabei die Untersuchungen über das Zusammenspiel zwischen dem Zentralnervensystem und den vegetativen Nerven, einschließlich der Drüsen mit innerer Sekretion und deren Einfluß auf die Erfolgsorgane, Elektrolytverhalten, Blutzucker, Blutdruckspiegel u. a. m. Eine besondere Rolle innerhalb dieses Gebietes kommt der Erforschung des Wasserhaushaltes zu. Ich erinnere nur an die Arbeiten von *Veil, Volhard, Seibeck, Moog, Schwenkenbacher, Meyer-Bisch, Czerny, Seyderhelm, Goldberg* u. a., die unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete in hervorragender Weise förderten. Neben der Psychologie und Pathologie ist aber die Konstitutionsforschung an diesen Studien interessiert, besonders, soweit es sich um das Verhalten der Haut mit ihrer Funktion der Wasserabgabe handelt. War es doch bereits den alten Ärzten aufgefallen, daß der Wassergehalt bei den einzelnen Individuen in hohem Grade verschieden ist, so daß sie die Lehre von der feuchten und trockenen Konstitution aufstellten. Wenn wir diese Teilung heute als Ausgangspunkt für die von uns vorgenommenen Untersuchungen und Resultate supponieren, so lautet die Frage, ob sich vielleicht durch Prüfungen der Haut auf ihre Feuchtigkeit und Wasserabgabe bestimmte konstitutionelle Wertungen vornehmen lassen. In den Streit, ob es sich bei der Perspiratio insensibilis und der Schweißdrüsenabsonderung um zwei grundsätzlich verschiedene Faktoren (*Loewy* u. a.) oder mehr um eine eindeutige Funktion (*Rubner* u. a.) handelt, wollen wir nicht mit irgendwelchen neuen Versuchen oder Beweisen eingreifen, sondern uns der letzteren Auffassung anschließen und für unsere Versuche lediglich

lie graduellen Unterschiede der abgegebenen Hautfeuchtigkeiten ververten. Da es bei Reihenuntersuchungen, wie sie für die Konstitutionsorschung Bedingung sind, vor allem darauf ankommt, eine zuverässige, aber trotzdem einfache handliche und wenig zeitraubende Veruchsanordnung zu verwenden, haben wir nach verschiedenen anderen Proben uns entschlossen, nach den Angaben von *Schwenkenbacher* und *Moog*, kleine Exsiccatoren (s. Abb.) zu verwenden, jedoch haben wir statt des Chlorcalciums das noch gieriger Wasser aufnehmende Phosphorpentoxyd in das im Exsiccatorzylinder befindliche Säckchen eingefüllt. Der Hautexsiccator wurde regelmäßig genau 15 Min. zur Absorption der Hautfeuchtigkeit benutzt. Im Interesse einer möglichst weitgehenden Übereinstimmung und bequemen Ansatzmöglichkeit haben wir regelmäßig die Brust in der Mitte auf dem Sternum als Prüfstelle gewählt. Diese Stelle hat den Vorteil, daß die größere Fläche das Aufsetzen und Festkleben des Exsiccatorfußes bequem gestattet. Ferner scheinen gerade hier die Schweißdrüsen eine größere Konstanz in der Verteilung aufzuweisen.

Abb. 1.
Exsiccator zur Bestimmung der Hautfeuchtigkeit (nach *Moog*).

Für die Untersuchungen wurden regelmäßig die späten Vormittagsstunden vor dem Mittagessen gewählt, und es ergab sich für die untersuchten Erwachsenen ein Durchschnittswert, der einer Wasserabgabe von 6—8 mg innerhalb 15 Min. entsprach. Daß bei den vergleichenden Untersuchungen eine bestimmte Tageszeit und ein bestimmtes Intervall zwischen den Mahlzeiten gewählt werden mußte, ergibt sich aus folgender Übersicht. Die Wasserabgabe der Haut betrug beispielsweise bei Frau St.:

morgens nüchtern	5,6 mg
nach dem Frühstück	6,4 mg
nach dem Mittagessen	7,2 mg
nachmittags nach $^1/_2$ l heißem Tee .	8,4 mg
abends	8,0 mg

Die individuelle Schwankung innerhalb eines Tages ist also deutlich, aber immerhin so gering, daß eine konstitutionelle Bewertung dadurch wohl ermöglicht ist. Die Beeinflussung durch die mit der Nahrungsaufnahme einhergehenden Veränderungen in der Blutverteilung mit ihrem Einfluß auf die Hautdrüsen, besonders auch nach heißen Getränken, läßt sich gut erkennen. Eine Abkühlung durch längeres Liegen ohne Bekleidung in einem mäßig kühlen Raum läßt die Hautfeuchtigkeits-

abgabe auch bei gesunden Individuen um mehrere Milligramm absinken bis auf 2 mg, nachdem dasselbe Individuum unter den üblichen Versuchsbedingungen 7 mg Hautfeuchtigkeit gezeigt hatte. Gewisse pharmakodynamische Veränderungen der Hautwasserabgabe hat *Moog* in seiner Arbeit mitgeteilt, von denen ich besonders erwähnen möchte: Verminderungen bis zu 26 mg nach Atropin, Vermehrung bis 25,4 mg nach Amylnitrit, bei Wärmehyperämie bis zu 22 mg.

Um diese Tagesschwankungen möglichst auszuschalten, haben wir deshalb die Untersuchungen immer auf dieselbe Zeit gelegt.

Die gesamten, von uns beobachteten Resultate, bewegen sich zwischen den Werten 0 und 128. Die am stärksten erhöhten Werte fanden sich:

112 mg bei einem Fall von Lymphogranulomatose mit Pale-Ebsteinschem Fieber, das bis über 41° anstieg und kritische Remissionen aufwies, die unter starkem Schweißausbruch (vielleicht auch mitbeeinflußt durch Pyramidongaben) zustande kam. Die Messung wurde während eines sehr starken Schweißausbruches vorgenommen.

55 mg bei einem 39 Jahre alten Patienten mit einer knotigen Struma und starken vasomotorischen Erscheinungen im Anschluß an eine Pilocarpin-0,01-Injektion.

39 mg bei einem gesunden, von der eigenen Mutter genährten Säugling von 6 Monaten, der durch eine vorangegangene Handlung stark verängstigt war und laut schrie.

23 mg bei einem im übrigen gesunden Menschen von 24 Jahren, der sich über eine nur angekündigte Wiederholung einer Lumbalpunktion sehr aufregte.

22,8 mg bei einer unter Thyreoidinbehandlung stehenden, klimakterischen Fettsucht, die vor der Behandlung bei wiederholten Untersuchungen 4,8—6 mg Wasserabgabe aufwies.

Geringere Steigerungen der Hautfeuchtigkeit wurden im Effekt der parenteralen Proteinkörperinjektion, auch nach Krysolgan- u. a. Injektionen beobachtet, ferner in einigen Fällen kurz ante exitum, bei denen eine Schweißsekretion schon mit bloßem Auge erkennbar war. Deutliche Abweichungen nach unten bis 0 mg fanden sich in einigen moribunden Fällen mit chronischer Kachexie, bei denen es nicht zu einem präagonalen Schweißausbruch kam, z. B. bei einigen Fällen von schwerer Carcinomkachexie und chronischer Nephrosklerose, aber nicht bei allen. Sehr niedrig, bis zu 0,9 mg in der Zeiteinheit von 15 Min. war die Hautfeuchtigkeit bei Myxödemfällen, bei denen die äußerst trockene Beschaffenheit der Haut eine starke Herabsetzung der Hautwasserabgabe durch die Schweißdrüsen bereits vermuten ließ. Dagegen konnte in einem untersuchten Fall von Hyperkeratosis (Ichthyosis universalis) trotz der scheinbaren Trockenheit eine völlig normale Wasserabgabe festgestellt werden; daraus scheint zu folgen, daß die Schweißdrüsentätig-

keit wenigstens bei diesem Fall von Ichthyosis nicht gestört war. Auch in einem Fall von universeller Sklerodermie betrug die Hautwasserabgabe auf der Mitte der Brust 5 mg.

Bereits aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß die Hauttätigkeit, wenigstens in bezug auf die Wasserabgabe, in engstem Zusammenhang mit der gesamten Beschaffenheit des Organismus steht, sowohl was vorübergehende, durchgreifende Veränderungen anbetrifft als auch besonders konstitutionelle Eigentümlichkeiten. Unsere Beobachtungen an fiebernden Individuen lassen uns bei wiederholten Versuchen z. B. bei dem bereits oben herangezogenen Fall von Lymphogranulomatose folgende Unterschiede in der Hautwasserabgabe erkennen:

In den fieberfreien Intervallen des Pale-Ebsteinschen Fiebertypus konnten bei einem 23jährigen leicht kachektischen Manne mit einem Blutdruck von 93/44 mm Hg Werte von 4,5—6 mg gefunden werden, die sich nach Goldinjektionen bis zu 11 mg steigerten. Während der Fieberanstiege bis zu 40 und mehr Grad sanken die Werte bei mehr oder minder starkem Frösteln des Patienten bis auf 4,3 und 2 mg herab, um beim kritischen Abfall des Fiebers (vielleicht auch unter dem Einfluß von Chinin- und Pyramidongaben) bei starkem Schweißausbruch bis auf 112 mg zu steigen. Es gelang uns also mit der relativ einfachen Methodik die Beziehungen zwischen der Wasserabgabe der Haut und den verschiedenen Phasen des Fiebers zahlenmäßig zu verfolgen.

Im weiteren Verfolg der Untersuchungen bemühten wir uns, das Verhalten der Hautwasserabgabe bei Störungen der renalen Wasserabgabe festzustellen. Zunächst konnten wir bei 2 Fällen von Diabetes insipidus mit Harnausscheidungen von 5—8 l Urin pro Tag normale Werte zwischen 7 und 8 mg Hautwasserabgabe nachweisen. Als es unter dem Einfluß von Neucesol-Injektionen gelang, das Durstgefühl stark herabzudrücken, und die Harnmenge auf 2—$2^{1}/_{2}$ l pro Tag zurückging, verminderte sich gleichzeitig die Wasserabgabe der Haut bis auf 4,8 und 5 mg. Offenbar hatte sich die Hautwasserabgabe unabhängig von der vermehrten Flüssigkeitsaufnahme und Diurese auf die normale Menge eingestellt und mußte bei der künstlich erzeugten Verminderung der zirkulierenden Flüssigkeit im Organismus synergetisch absinken.

In einigen Fällen von arterieller Hypertonie mittleren Grades waren die Werte der Hautwasserabgabe durchaus normal.

Dagegen beobachteten wir bei 4 Fällen von Nephrosklerose deutlich Verminderung der Hautwasserabgabe und zwar Werte von 0, 2, 3, 3,2 mg. Der Fall mit derWasserabgabe von 0 mg in 15 Min. wurde wenige Stunden vor dem Tode untersucht. Es handelte sich um einen besonders schweren Fall von Urämie, einem Mann von 32 Jahren, 172 cm Körperlänge und 64 kg Körpergewicht, der einen Blutdruck von 200/125 mm Hg aufwies und einen Rest-N-Gehalt von 210 mg hatte. Die Capillarmikroskopie

zeigte einige Tage vorher haarnadelförmige Capillaren mit starker Er weiterung der Umbiegstelle. Hier hatte offenbar die Haut bereit einige Stunden vor dem Tode unter dem Einflusse der schweren Nephro sklerose ihre wasserabgebende Funktion eingestellt.

2 mg Wasserabgabe zeigte ein 53jähriger Nephrosklerotiker vo 180 cm Körperlänge und 93 kg Gewicht, der bei einem Blutdruck vo 195/95 mm Hg Tagesmengen Urin von 2—3 l mit einem wechselnde Gehalt von 4,5—$12^{0}/_{00}$ Albumen ausschied.

3 mg Wasserabgabe fand sich bei einem 47jährigen Mann mit Schrumpf niere von 166 cm Körperlänge und 97 kg Gewicht, der eine durchschnitt liche Tagesmenge von 3 l Urin mit 3—$15^{0}/_{00}$ Albumen ausschied be einem Blutdruck von 185/90 mm Hg. Die Untersuchung ergab hie sehr enge, zum Teil dichte und mehrfach verschlungene Capillaren.

3,2 mg Wasserabgabe wies ein 49 jähriger Händler mit mehr al 250 mm Hg Blutdruck auf, der bereits im Laufe der letzten 2 Jahr eine Reihe kleinerer apoplektischer Insulte erlitten hatte. Die gering Wasserabgabe steht in diesem Falle offenbar in engstem Zusammen hange mit den Veränderungen (vielleicht nur funktioneller Art) de die Haut versorgenden Gefäße, die die Wasserabgabe der Hautdrüse vermindern.

Im Gegensatz dazu steht die Beobachtung eines 18jährigen Patiente mit typischer, schwerster Nephrose, der bei einem Albumengehalt vo 12—$20^{0}/_{00}$ und durch tägliche Gaben von 30 g Harnstoff am Tag i erträglicher Diurese gehalten werden konnte und daher 5—6 mg Haut feuchtigkeit zeigte. Bei vorübergehendem Aussetzen der Harnstoff darreichung wurde keine deutliche Veränderung (nur geringe Vermehrun um 1 mg — also innerhalb der Fehlermöglichkeit —) der Hautwasser abgabe beobachtet, obgleich der auftretende Gewichtsanstieg sofor eine erneute Wasserretention des Organismus anzeigte. In diesem Fall zeigte die Hauttätigkeit keine wesentliche Beeinflussung durch di plötzliche Veränderung im Wasserhaushalt.

5 Fälle von perniziöser Anämie, die wir beobachten konnten zeigten verschiedenes Verhalten, zwischen 2 und 6 mg Hautwasser abgabe. Die Gruppierung nach den vorhandenen Symptomen ließ sic in der Weise vornehmen, daß die niedrigsten Hautwasserabgaben be denjenigen Fällen beobachtet wurden, welche sehr niedrige Hämo globinwerte zeigten. Besonders interessant ist in dieser Beziehung di fortlaufende Beobachtung eines Falles, bei dem allmählich der Hämo globinwert des Blutes von 45% auf 28% absank. Wir konnten be diesem Patienten ein paralleles Absinken der Hautwasserabgabe vo 6 auf 3 mg feststellen. Nur in einem einzigen Falle von perniziöse Anämie betrug die Hautwasserabgabe 12 mg, nämlich bei einem 57jähr gen, gedrungen gebauten Schlächtermeister, der bei einem Hämoglobin

ehalt von 30% und 1 200 000 roten Blutkörperchen ziemlich stark dematös war und präagonale, kalte Schweißausbrüche zeigte.

Ein 59jähriger Patient mit Polycythämia vera mit einer Hyper-lobulie von 10,4 Millionen roten Blutkörperchen und einem Hämo-lobingehalt von 130% gab in der Prüfungszeit nur 6 mg Hautwasser ab. 'ielleicht liegt die Erklärung für diesen relativ geringen Wert in der 'atsache, daß bei ihm die Gesamtblutmenge nicht vermehrt war, vährend die corpusculären Elemente auf 80% des gesamten Blutes an-ereichert waren.

In den Fällen von chronischen Herzerkrankungen konnten bei kompen-ierten Klappenfehlern und bei endokarditischen Zuständen mit nur ubfebrilen Temperaturen in den meisten Fällen Werte innerhalb der Norm gefunden werden. Abweichend davon beobachteten wir in einigen Fällen von dekompensierten Vitien eine erhöhte Wasserabgabe bis zu 1 mg. Ob es sich in diesen Fällen lediglich um solche gehandelt hat, bei denen der kleine Kreislauf eine erhebliche Stauung aufwies, bedarf noch weiterer Prüfungen. Den höchsten Wert bei chronischer Insuffi-zienz des Herzmuskels, nämlich 35 mg, fanden wir in einem Falle von Lebercirrhose der bei äußerst schlechter Diurese, starken Oedemen und Ascites, einen Tag vor seinem Tode untersucht werden konnte. Wie weit es sich bei dieser hohen Zahl lediglich um eine kompensatorische Wasser-abgabe der Haut bei gänzlich unzureichender Diurese handelt, bzw. wieviel der Hautwasserabgabe als präagonaler Schweißausbruch be-wertet werden muß, bleibt weiteren Untersuchungen ähnlicher Fälle vorbehalten. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß wir mit Ausnahme von einigen besonderen Fällen in den Stunden vor dem Tode auch bei fieberlosen Kranken eine gesteigerte Schweißsekretion vorfinden, die uns stark erhöhte Werte der Hautfeuchtigkeit gibt. So konnten wir auch in einem Fall von Carcinom-Kachexie bei makroskopisch sichtbarem Schweiß 11 mg Hautfeuchtigkeit feststellen, während wir in anderen Fällen von Carcinom-Kachexie Werte zwischen 2 und 4 mg fanden. In einem dieser Fälle, der nur 2 mg Hautfeuchtigkeit aufwies, wurde durch eine, lediglich probatorische, Salyrganinjektion die Hautwasser-abgabe 6 Stunden später auf 5 mg erhöht gefunden. Die weitere Prüfung der Diuretica auf die extrarenale Wasserabgabe werden wir noch vor-nehmen.

Die Untersuchung der Fälle mit Fettsucht ergab uns keine Anhalts-punkte, die mit Sicherheit für eine Differenzierung der verschiedenen Formen der Fettsucht zu verwerten wären. Wir fanden durchweg Werte, die innerhalb der Norm lagen mit einer gewissen Tendenz nach der unteren Grenze. Bei der heutigen Mode, fast allen Entfettungsmitteln Schilddrüsenpräparate zuzusetzen, haben wir bei Fällen von Fettsucht wahllos den Einfluß von Thyreoidin (*Merk*) auf die Hautwasserabgabe

geprüft. Wir konnten dabei fast regelmäßig erhebliche Steigerunge der Hautfeuchtigkeit feststellen, die bis zu 22, ja in einem Falle soga 36 mg Wasserabgabe betrugen. In einem Falle von klimakterischer Fettsucht ließ sich die ursprüngliche Wasserabgabe von 7 mg durch Thyreoidingaben von 1,0 g innerhalb von 24 Stunden auf 17,1 mg erhöhen, um nac Aussetzen des Medikaments innerhalb von 24 Stunden wiederum bi auf 9 mg abzusinken. Bei den wiederholt vorgenommenen Thyreoidingaben betrug bei dieser Frau die tägliche Gewichtsabnahme bis zu 1 kg so daß wir innerhalb weniger Tage eine Gewichtsabnahme von 99 k auf 93 kg bewirken konnten.

Daß diese starke Beeinflussung der Wasserabgabe durch die Hau auf das Thyreoidin zurückzuführen ist, sehen wir einerseits bei einige Hyperthyreosen und Fällen von Basedowscher Krankheit, die eine erhöhte Hautfeuchtigkeit aufweisen, andererseits sehen wir bei eine Verminderung der Schilddrüsenfunktion, wie wir sie als ätiologisch fü das Myxödem annehmen, eine starke Herabsetzung der Hautfeuchtigkeit die sich bei 6 beobachteten Fällen von Myxödem innerhalb der Wert von 0,9 bis 4,6 mg bewegen. Es stimmt also die mit dem Exsiccato nachgewiesene Wasserabgabe der Haut mit den uns bekannten Verschiedenheiten der Hautfeuchtigkeit bei den charakteristischen Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überein.

Es war ferner für uns von Interesse, zu prüfen, ob beim Diabete mellitus die durch das Insulin bedingte Wasserretention sich auch i einer Veränderung der Hautfeuchtigkeit zeigte. Tatsächlich fanden wi bei den mit Insulin behandelten Fällen unserer Klinik häufig deutlich Herabsetzungen der Hautfeuchtigkeit, in einem Fall nach 40 I.-E. soga auf 1 mg, in anderen Fällen mit ähnlichen Insulinmengen auf 3—6 mg In einem Falle konnten wir eine halbe Stunde nach der Insulininjektio (40 Einheiten) eine Verminderung der Hautfeuchtigkeit um 2 m feststellen.

Besondere Verhältnisse in der Hautwasserabgabe und im ganze Wasserhaushalt weisen bekanntlich die Säuglinge auf. Wir haben i 10 Fällen von Kindern im Alter bis zu einem Lebensjahr die gleiche Hautuntersuchungen vorgenommen, und haben dabei Werte gefunden die in 7 Fällen 11—15 mg betrugen, so daß wir annehmen müssen, da die Hautwasserabgabe bei den Säuglingen erheblich höher liegt, etw doppelt so hoch, wie bei den normalen Erwachsenen. Von den niedrige Werten waren zwei 9 mg, also stets erheblich höher als beim Erwachsenen. Nur ein einziges Kind wies einen Wert von 6 mg Hautfeuchtigkei auf. Dieses Kind befand sich in der Rekonvaleszenz nach einem Milchnährschaden, der zu erheblicher Allgemeinatrophie geführt hatte. Diese 4 Monate alte Kind hat unter dem Einfluß der Behandlung in kurze Zeit einen Gewichtsanstieg von 2530 auf 3120 g durchgemacht, der alle

Vahrscheinlichkeit nach mit einer erheblichen Wasserretention einher-ing. Diese Wasserretention kommt offenbar in dem für gleichaltrige Kinder auffallend niedrigen Wert der Hautfeuchtigkeit zum Ausdruck.

Es ergibt sich aus den mitgeteilten Versuchen, daß es auch bereits mit einfachen Mitteln möglich ist, die Wasserabgabe der Haut für klinische und konstitutionelle Untersuchungen nutzbar zu machen.

Literatur.

Jürgensen. Arch. f. klin. Med. **149**, 157. 1925. — *Jürgensen.* Arch. f. klin. Med. **44**, 193 u. 248. 1924. — *Levy, Max.* Zeitschr. f. klin. Med. **21**, 91. — *Loewy, A.* Biochem. Zeitschr. **67**, 243. — *Loewy* u. *Wechselman.* Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**, 1911, 79. — *Moog*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **98**, 75. — *Moog*, Zeitschr. f. exp. Med. **42**, 449. 1924. — *Moog*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 183. 1922. — *Moog* u. *Eimer*, Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 1912. — *Moog* u. *Buchheister.* Münch. Med. 1926. Nr. 22, 73 Jahrg. — *Moog* u. *Nauk.* Zeitschr. f. ges. exp. Med. **25**, 87. — *Peiper, E.* Zeitschr. f. klin. Med. **12**, 153. — *Rubner.* Arch. f. Hygiene, **1** u. **29**. — *Schwenkenbecher.* Klin. Wochenschr. 1925. S. 202. 4. Jahrg. — *Schwenkenbecher*, Sitzungsbericht der Ges. z. Förderg. der ges. Naturwissenschaft zu Marburg. Nr. 1 Jan. 1925. — *Schwenkenbecher.* in Krehl-Marchand. Allgem. Patholog. 2,2 S. 445. — *Schwenkenbecher.* Straßb. med. Zeitg. **12**, 1904. — *Wolpert, H.* Arch. f. Hygiene **41**, 313, 1901.

(Aus der I. Inn. Abteilung [Prof. *Umber*] und dem Pathologischen Institut [Pr
Koch] des Städt. Krankenhauses Charlottenburg-Westend, sowie aus der II. In
Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln [Oberarzt *J. Zadek*].)

Die Beziehungen zwischen Anatomie und Klinik des Diabetes insipidus.

Von
Dr. Ernst Zadek.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Januar 1927.)

I.

Die Frage nach der genaueren anatomischen Lokalisation der path
logischen Prozesse beim organisch-cerebral bedingten Diabetes insipidu
die in den letzten 15 Jahren lebhaft diskutiert und umstritten wa
scheint in neuerer Zeit zur Lösung und endgültigem Abschluß gekomm
zu sein.

Schon lange hatte man Zusammenhänge zwischen dem Auftret
eines Diabetes insipidus und cerebralen Erkrankungen beobachtet, oh
daß sich eine Gesetzmäßigkeit in der Topographie dieser auslösend
pathologischen Vorgänge hatte erkennen lassen; nur ganz im allgemein
schienen Schädelverletzungen, Basilarmeningitiden luischer Genese u
Tumoren der Hirnbasis die Entstehung der Wasserharnruhr zu begü
stigen.

Eine bestimmtere Form nahmen die Anschauungen über diese Z
sammenhänge erst an, als *Frank* im Jahre 1910 den bekannten F
von Schußverletzung der Hypophysengegend veröffentlichte, im A
schluß an die sich bei dem Patienten ein Diabetes insipidus und ei
Dystrophia adiposo-genitalis entwickelte. *Frank* stellte damals
erster die Theorie einer hypophysären Genese des Diabetes insipid
auf. In der Folgezeit mehrten sich Beobachtungen, die der *Frank*sch
Theorie recht zu geben schienen. Einen ganz ähnlichen, autoptis
kontrollierten Fall von Schußverletzung der Hypophysengegend r
Diabetes insipidus veröffentlichten *Marañon* und *Pintos*.

Simmonds, *Goldzieher*, *v. Gierke*, *Berblinger*, *Luzzato*, *Marañ*
Meyenburg, *Neubürger*, *Domagk*, *Piney* und *Coates* und viele and

beschrieben Fälle von Diabetes insipidus, in denen der größte Teil der Hypophyse — und zwar meist Hinterlappen und Pars intermedia — durch Tumoren, Gummen, Tuberkulose, Blutungen oder Entzündungen völlig zerstört oder schwer pathologisch verändert war. Im Hinblick auf die oft völlige Zerstörung der erwähnten Hypophysenteile und auf die von *v. d. Velden* gefundene diuresehemmende Wirkung des Hypophysenextrakts nahm man dabei eine Hypofunktion des Hypophysenhinter- und Mittellappens als auslösendes Moment des Diabetes insipidus an (vgl. auch *Römer*, *Hoppe-Seyler* und *Bab*) im Gegensatz zu der von *Frank* anfangs aufgestellten Hyperfunktionstheorie. *Biedl* und *Jacoby* wollten unter Berufung auf die starke Wirksamkeit von Extrakten aus der Pars intermedia diesen Hypophysenteil als besonders wichtig in den Vordergrund stellen, doch ist ihnen von den meisten anderen Autoren wohl mit Recht widersprochen worden auf Grund der sehr wechselnden Beteiligung des Mittellappens an den pathologischen Prozessen und auf Grund anatomischer und vergleichend-anatomischer Betrachtungen, die in dem Mittellappen nur ein rudimentäres bedeutungsloses Organ sehen (*Plaut*, *Tölken*, *E. J. Kraus*, *Aschner*, *Erdheim*, *Berblinger*, *Kyiono*).

Die Wichtigkeit der Neurohypophyse für die Entstehung des Diabetes insipidus wurde dagegen allgemein anerkannt; wie die anatomisch untersuchten Fälle lehrten und auch heute immer noch bestätigen, kommt es bei den hypophysär bedingten Fällen nur dann zu einer Wasserharnruhr, wenn der Hinterlappen entweder ganz zerstört oder durch starke pathologische Veränderungen in seiner Funktion schwer beeinträchtigt ist.

Der Vorderlappen scheint nur einen indirekten Zusammenhang mit dem Diabetes insipidus zu haben. *v. Hann* zeigte in einer Zusammenstellung von Fällen der Literatur und eigener Beobachtungen, daß Diabetes insipidus bei Hinterlappenzerstörung nur eintritt, wenn der Vorderlappen im wesentlichen intakt ist; ist auch er zerstört, so kommt es nicht zur Wasserharnruhr. Das Wiederverschwinden eines anfangs bestehenden Diabetes insipidus in manchen Fällen von Hypophysentumor läßt sich so durch Übergreifen des Prozesses auf den Vorderlappen erklären, ebenso vielleicht auch das Fehlen einer Polyurie nach Exstirpation der ganzen Hypophyse im Tierversuch. Sichere, auf Tatsachen sich stützende Einwände konnten gegen die *v. Hann*sche Theorie bisher nicht erhoben werden, vielmehr hat sich die Mehrzahl der Autoren (*Jacoby*, *Neubürger*, *Piney* und *Coates*, *Staemmler*, *E. I. Kraus*) ihr angeschlossen.

Ob freilich der weitere von *v. Hann* und *Meyenburg* aus ihren Befunden gezogene Schluß einer Dysfunktion der Hypophyse beim Diabetes insipidus zu Recht besteht, muß offen gelassen werden; ebenso *Franks*

Annahme einer „Parasekretion“. Die Deutungsmöglichkeiten der anatomischen Befunde und der Wirkungsweise der Hypophysenextrakte sind noch zu groß und zu verschieden, als daß man eine dieser Hypothesen als bewiesen ansehen könnte.

Gegen die bisher erwähnte rein hypophysäre Auslegung aller Fälle von Diabetes insipidus sind bald Bedenken laut geworden. War schon die Deutung des bei luischer Basalmeningitis auftretenden Diabetes insipidus (*Oppenheim*, *Nonne*, *Benario*, *Umber*) als reine Hypophysenschädigung nicht zwanglos, so sind in der Literatur später Diabetes-insipidus-Fälle beschrieben worden, die weder klinisch noch anatomisch Hypophysenveränderungen aufwiesen, bei denen die pathologischen Prozesse sich vielmehr an der Hirnbasis — dem Infundibulum, Tuber cinereum, und dem Zwischenhirn — abspielten. Solche Fälle bestätigten die zuerst nur durch das Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen und Theorien.

Experimentell waren Polyurien nämlich schon lange vorher von verschiedenen Stellen des Zentralnervensystems ausgelöst worden. *Claude Bernard*, *Eckard*, *Kahler* und in neuerer Zeit *Jungmann* und *E. Meyer* konnten durch Piqûre oder Ätzung bestimmter Stellen in der Medulla oblongata vorübergehende oder fortdauernde Mehrausscheidung von Wasser und Kochsalz erzielen, ebenso *Vinci* durch Verletzung des Rückenmarks zwischen dem 3. und 4. Halswirbel.

Von höher gelegenen Zentren aus riefen *Camus* und *Roussy*, sowie *Aschner* ähnliche Effekte hervor. Sie zeigten in Hundeversuchen, daß leichte Verletzungen des Tuber cinereum und zwar besonders der Kerne seines mittleren und vorderen Teils zu mächtiger Polyurie führten, außerdem wiesen sie nach, daß die nach Hypophysenexstirpation früherer Autoren (*Cushing*) aufgetretenen Erscheinungen auf Mitverletzung der Hirnbasis, nicht aber auf die Hypophysenexstirpation selbst zurückzuführen seien. Totale Hypophysenexstirpation ohne Mitverletzung der Hirnbasis wurde ohne stärkere Störungen vertragen. So lokalisierte denn *Aschner* einen großen Teil der früher der Hypophyse zugeschriebenen Krankheitsbilder in ein Stoffwechselzentrum am Boden des III. Ventrikels, von dem aus *Karplus* und *Kreidl* schon andere Störungen vegetativer Funktionen erzeugt hatten.

Die Versuche von *Camus* und *Roussy* und *Aschner* wurden von vielen anderen bestätigt (*Leschke*, *Alpern*, *Curtis* u. a.). *Bailey* und *Bremer* und *Percival* erzeugten durch kleinste Verletzungen der parainfundibulären Region eine Polyurie, die bei längerem Bestande alle Charakteristika des menschlichen Diabetes insipidus aufwies; diese Polyurie trat auch nach Entnervung der Nieren ein. Gleiche Resultate hatten Experimente von *Houssay* und *Carulla*.

Die Verbindung zwischen den Zentren der Medulla oblongata und dem Zwischenhirn sowie ihre genauere Topographie wurde von *Brugsch*, *Dresel* und *F. H. Lewy* festgestellt: sie konnten durch retrograde Degeneration zeigen, daß der Nucleus periventricularis in der Wand des III. Ventrikels das übergeordnete Zentrum für den Wasser- und Salzstich bildet. Von hier aus gehen zentrifugale Bahnen über die Medulla oblongata und den Splanchnicus in die Peripherie.

Diese Kerngruppen des Nucl. periventricularis und des Hypothalamus wurden von den Anhängern der Zwischenhirn-Theorie für alle zentralen Störungen im Wasser- und Salzhaushalt des Körpers verantwortlich gemacht. Durch ihre Beeinflussung erklärte man auch die durch Rindenverletzung des Gyrus sigmoideus erzeugten Polyurien (*Bechterew*, *Ucko*).

Eine hypophysäre Genese des Diabetes insipidus wurde nach diesen experimentellen Erfahrungen abgelehnt und man suchte, sofern eine direkte Affektion nur der Hypophyse und nicht des Zwischenhirns nachweisbar war, die klinischen Erscheinungen durch Druck oder ähnliche Einflüsse auf die basalen Hirnzentra zu erklären. Es wurden außerdem aber auch — wie schon vorhin erwähnt — klinisch und anatomisch Fälle in der menschlichen Pathologie beobachtet, die die Zwischenhirn-Genese des Diabetes insipidus zu beweisen schienen. *Leschke* führte eine ganze Reihe von Fällen aus der Literatur an, in denen alle möglichen Affektionen der Hirnbasis zur Wasserharnruhr geführt hatten, während die Hypophyse stets intakt war; ähnliche Beobachtungen machten *Hagenbach*, *Lhermitte*, *F. H. Lewy*, *E. I. Kraus*, *Nakamura*. Besonders auch nach Encephalitis auftretender Diabetes insipidus, wie er von *Veil*, *Hall*, *Signorelli*, *Beringer* und *György* beschrieben wurde, sprach sehr für eine reine Zwischenhirn-Genese, während die Fälle von *Fleckseder*, *Camus* und *Roussy* und *Le Grand* infolge gleichzeitiger Hypophysenveränderungen nicht eindeutig sind. Neuerdings beschrieb *Kyiono* einen bemerkenswerten Fall von Diabetes insipidus, der außer einer nicht entzündlichen hochgradigen Hypophysenhinterlappen-Atrophie schwere chronisch entzündliche Veränderungen im Gebiet des Nucleus tuberis, Nucl. supraopticus und paraventricularis aufwies; *Kyiono* sieht diese Kernschädigung im Hypothalamus als Ursache des Diabetes insipidus an und deutet die Hypophysenhinterlappen-Atrophie als sekundär.

Die beiden Theorien der Diabetes insipidus-Genese: — Hypophyse oder Zwischenhirn — bildeten lange Zeit einen Gegenstand lebhafter Kontroverse. Die Anhänger beider Theorien versuchten für Fälle, die anscheinend für die Gegenpartei sprachen, ihrer eigenen Hypothese zusagende Erklärungsarten zu finden.

So stellte *Frank* die These von der pathogenetischen Bedeutung der Pars tuberalis hypophyseos auf, d. h. des schmalen Epithelüberzuges,

der als Fortsatz des Vorderlappens die ventrale Fläche des Stiels und Infundibulums bis hinauf zum Tuber cinereum bekleidet. Durch Zer-störung dieses Hypophysenteils wollte er alle die Diabetes insipidus-Fälle aus der menschlichen und experimentellen Pathologie erklären die bisher als reine Zwischenhirn-Polyurien aufgefaßt waren. Daß in einer so hohen Bewertung eines schmalen Epithelsaumes etwas Ge-zwungenes steckt, liegt auf der Hand.

Eine kritische Durchsicht der in der Literatur erwähnten Fälle macht eine andere, — synthetische — Theorie am wahrscheinlichsten. Es sind natürlich nur klinisch und anatomisch genau untersuchte Fälle zu verwerten. Ganz besonders ist darauf hinzuweisen, daß positive oder negative Röntgenbefunde der Hypophysengegend oder nur makro-skopische anatomische Untersuchungen als Unterlagen für irgendwelche Theorien völlig wertlos sind. Erfahrungen vieler anderer Autoren, wie auch eigene bei den später beschriebenen Fällen beweisen das. Stets ist eine genaue histologische Untersuchung von Hypophyse *und* Zwischen-hirngegend zu fordern, auch dann, wenn makroskopisch pathologische Veränderungen nicht erkennbar sind. Brauchbar sind ferner nur ein-deutige Fälle; die Enge der räumlichen anatomischen Verhältnisse ge-bietet besondere Vorsicht bei einer kritischen Beurteilung.

Bei so strenger Siebung schrumpft die Zahl verwertbarer Beob-achtungen erheblich. Es bleiben aber noch genug übrig, um Folgendes erkennen zu lassen:

Es gibt eine ganze Anzahl von Fällen, in denen nur die Hypophyse ver-ändert war und eine Druckwirkung auf die normal befundenen hypothala-mischen Zentren ganz ausgeschlossen werden konnte. Anderseits sind abe auch eindeutige Fälle mit ausschließlichen Zwischenhirnveränderungen be intakter Hypophyse beschrieben worden (*F. H. Lewy*, *Leschke*, *Lhermitte*).

Es kann also Diabetes insipidus durch Hypophysen- *und* durch Zwischenhirnerkrankungen entstehen.

Aus dieser Tatsache hat man mit Recht gefolgert, daß Hypophyse und Zwischenhirn schon normalerweise in funktionellem Zusammen-hang stehen müssen. *Hypophysenhinterlappen, Stiel, Infundibulum und Tuber cinereum bilden ein geschlossenes System, das als Regulator des gesamten Wasser- und Salzhaushaltes des Körpers anzusehen ist. Eine Unterbrechung oder Läsion dieses Systems an beliebiger Stelle kann zu der Störung führen, die wir als Diabetes insipidus bezeichnen.*

Diese Auffassung von der funktionellen Einheit der genannten Hirn-teile entspricht auch am besten unseren anatomischen und entwick-lungsgeschichtlichen Kenntnissen: Der Hypophysenhinterlappen be-steht aus nervösem Gewebe und ist — ähnlich wie Retina und Opticus — nichts weiter als ein in die Peripherie vorgeschobenes Stück Gehirn, eine Ausstülpung des Hypothalamus (*Cassirer* und *F. H. Lewy*).

An sonstigen Beweisen für das Bestehen eines Hypophysen-Zwischen-
ıirn-Systems mangelt es nicht: *Edinger* konnte mittels Tusche-Injek-
ionen zeigen, daß alle Hypophysenzellen von injizierbaren Hohlräumen
ımgeben sind, die — zu Sekretröhren vereinigt — in die perivasculären
ymphräume der Infundibulargefäße münden. *Cushing* und später
'osta, *Collin* und *Binet* wiesen darauf hin, daß sich mikroskopisch die
leichen Kolloidtröpfchen, wie sie in der Hypophyse vorkämen, auch
n den perivasculären Spalten des Tuber cinereum fänden. Wenn auch
'assirer und *F. H. Lewy* demgegenüber betonen, daß sich aus dem Vor-
:ommen solcher Corpora colloidea oder amylacea nichts schließen lasse,
ıa sie überall an gliareichen Stellen des Zentralnervensystems zu finden
ind, wenn auch ferner *Cushing* und *Goetsch*, sowie *Trendelenburg* die
harmakologische Unwirksamkeit des Kolloids der Hypophysencysten
estgestellt hatten, so konnte doch *Abel* aus der dem Hypophysenstiel
enachbarten grauen Hirnsubstanz einen Stoff extrahieren, der phar-
nakologisch (auch auf die Diurese) den gleichen Effekt hatte, wie die
ıus der Hypophyse hergestellten Substanzen. In der übrigen Hirn-
ubstanz war dieser Stoff nicht zu finden.

Eine besonders starke Stütze erhielt die Systemtheorie durch histo-
ogische Untersuchungsbefunde. Früher hatte man angenommen, daß
Iypophysenstiel und -hinterlappen hauptsächlich aus gliösem Gewebe
eständen. *Kary* dagegen wies mittels der *Holzer*schen Gliafärbung
ıach, daß sich im Hypophysenstiel nur ganz spärlich Gliafasern finden;
ine Feststellung, die ich durch eigene Untersuchungen bestätigen
:onnte. Vielmehr lassen sich durch geeignete Färbungen (*Bielschowsky*-
Iethode) im Stiel Achsenzylinder-Fibrillen darstellen, die von den infun-
libulären Ganglien, besonders vom Ganglion basale opticum (= *F. H.*
'ewys Ganglion parahypophyseos) und den Tuberkernen in den Hypo-
hysenhinterlappen ziehen (*Cajal*, *Cassirer* und *Lewy*, *Brugsch-Dresel-*
'ewy, *Kary*, *Greving*).

Auf Grund dieser anatomischen und der pharmakologischen und
linischen Befunde hat sich jetzt der größte Teil der Pathologen und
Kliniker der Annahme eines Hypophysen-Zwischenhirn-Systems ange-
chlossen (*Edinger*, *Stendell*, *Biedl*, *Berblinger*, *Kary*, *Greving*, *Motzfeldt*,
'ondek, *Jungmann* und *Bernhardt*, *Wagner*, *E. I. Kraus*); es ist das eine
'heorie, die — wie *Marañon* sagt — „wahrscheinlich Aussicht hat, end-
ültig in der Wissenschaft angenommen zu werden".

Über die Wirkungsweise dieses Systems in sich herrscht freilich noch
ıicht volle Klarheit. Die einen nehmen eine Fortleitung der Hypo-
hyseninkrete durch den Stiel in den Liquor cerebrospinalis des III. Ven-
rikels an; von dort aus sollen sie auf die Zwischenhirnzentren regu-
ierend wirken (*Herring*, *Schäfer*, *Edinger*, *Simmonds*, *Frank*, *Berblinger*,
Iarañon u. a.). Als Beweis dafür wird die Auffindung wirksamer Hypo-

physenstoffe im Liquor angesehen (*Cushing*, *Dixon*, *Trendelenburg*) Auf der anderen Seite stehen die Erfahrungen von *Camus* und *Roussy* *Bailey* und *Bremer*, daß die Läsion der Zwischenhirnzentra unabhängi vom Zustand der Hypophyse zur Polyurie führt. Diese Zentren sin also jedenfalls autonom (*Biedl*). Für ihre Überordnung über die Hypo physe spricht auch die Tatsache, daß die im Stiel verlaufenden Nerven fasern im Tuber entspringen und zur Hypophyse als Erfolgsorgan ziehe (*Cajal*, *Cassirer* und *Lewy*, *Brugsch-Dresel-Lewy*, *Kary*, *Greving*) Primäre Verletzung oder Schädigung des Tuber cinereum führte nac längerem Bestehen zu sekundärer Atrophie der Neurohypophys (*Curtis*, *Kyiono*), während ausschließliche Hypophysenläsion (von einen Fall *F. H. Lewys* abgesehen) im allgemeinen keine Zwischenhirn Degenerationsprozesse zur Folge hatte. Demnach war eine Beeinflussun der Hypophysensekretion durch die Hypothalamuszentren anzunehmen sie konnte neuerdings auch experimentell von *Schürmeyer* an Fröschen bewiesen werden.

Unter Berücksichtigung aller dieser Tatsachen erscheint eine gegen seitige Wechselwirkung und Kuppelung innerhalb des Hypophysen Zwischenhirnsystems am wahrscheinlichsten: die hypothalamische Zentren beeinflussen die Hypophysensekretion, werden aber selbst wiede von dem abgesonderten Inkret in ihrer Funktion reguliert. Es liegt hier wie *Lichtwitz* es treffend bezeichnet hat, ein „neuro-endokriner" Mecha nismus vor; Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels können durc Läsion jedes der beiden Teile ausgelöst werden. Dieser Auffassung, di die große Bedeutung einer hypophysären Unterfunktion für die Ent stehung des Diabetes insipidus voll zur Geltung kommen läßt, habe sich *Umber*, *Biedl* u. a. angeschlossen.

Die Wirkungsweise des Zentralsystems auf den peripheren Wasser und Salzhaushalt ist dagegen noch eine offene Frage.

Nach den Experimenten von *Houssay* und *Carulla*, *Bailey* und *Breme* *Gournay* und *Le Grand*, die sämtlich die völlige Unbeeinflußbarkeit de Hirnstich-Polyurie durch Entnervung der Nieren bewiesen, lag die An nahme eines hormonalen Mechanismus nahe. Jedoch lassen sich dies Experimente auch anders deuten, denn die schon früher erwähnt Unabhängigkeit der Tuber-Polyurie vom Vorhanden- oder Nichtvor handensein der Hypophyse spricht dagegen, daß deren Inkret letzte Endes allein und direkt peripher Verschiebungen im Wasser- und Salz wechsel auslöst.

Wenn wir mit *Bailey* und *Bremer*, *Veil*, *Jungmann* und *Bernhardt* an nehmen, daß die vom Zentrum aus hervorgerufenen Veränderunge primär *extrarenal im geweblichen* Flüssigkeits- und Mineralaustausc liegen, so muß natürlich die Entnervung der Nieren ganz ohne Einflu auf die Polyurie sein. Eine *nervöse* Beeinflussung dieser osmotische

Vorgänge im Gewebe ist gut möglich und sogar wahrscheinlich; das haben uns zahlreiche Experimente gezeigt. Abgesehen von den bereits vorhin zitierten Arbeiten über Störungen der Wasser- und Salzausscheidung nach Läsionen der Medulla oblongata und des Rückenmarks, verweise ich besonders auf die neueren Veröffentlichungen von *Jungmann* und *Bernhardt* (1924), die in Froschversuchen durch Zwischenhirnzerstörungen nach Hypophysenexstirpation primäre Veränderungen im Gewebsstoffwechsel hervorriefen. Für einen nervösen peripheren Wirkungsmechanismus des Hypophysen-Zwischenhirnsystems ließen sich schließlich noch die Arbeiten anführen, die eine allgemeine direkte Zellwirkung des Hypophysenextrakts ablehnen (*Molitor* und *Pick* u. a.). Aus den obigen Ausführungen geht hervor, daß ein *nervöser* Einfluß des Zentrums auf die Peripherie wahrscheinlicher ist als ein hormonaler.

Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung eines Diabetes insipidus wird durch diese Anschauung in keiner Weise herabgemindert. Ausfall ihrer Inkretwirkung auf die Zwischenhirnzentren kann genau so periphere osmotische Störungen zur Folge haben wie die Läsion dieser Nervenzentren selbst (*Jungmann* und *Bernhardt*).

Zusammenfassung: Aus den widersprechenden Theorien über die Lokalisation der anatomischen Veränderungen beim organisch bedingten Diabetes insipidus hat sich die Vorstellung von dem aus Hypophysenhinterlappen, Stiel und hypothalamischen Zentren bestehenden neuroendokrinen System entwickelt. Die Bedeutung dieses Systems für die zentrale Regulation des gesamten Wasser- und Salzstoffwechsels ist fast allgemein anerkannt. Innerhalb des Systems verschieden lokalisierte Läsionen können zu Störungen in der Regulation führen. Die Wirkung des Systems auf die Peripherie vollzieht sich wahrscheinlich auf nervösem Wege.

Anhangsweise sei kurz die Frage gestreift, ob neben dieser cerebral genau lokalisierten Form der organisch bedingten Wasserharnruhr noch der sogenannte „idiopathische" Diabetes insipidus zu Recht besteht. Man darf da wohl Zweifel hegen: Eine große Zahl dieser „idiopathischen" Fälle erweist sich — wie besonders *R. Bauer* und *Krehl* betonen — als psychogen bedingte primäre Polydipsien. Für den Rest wird man — in Anbetracht des häufigen Auftretens nach Schädelverletzungen (*R. Bauer*) — feinere cerebrale Läsionen im oben erwähnten System trotz Fehlens klinischer Erscheinungen kaum ausschließen können. Für die durch Generationen sich vererbenden Fälle von Diabetes insipidus, wie sie besonders von *Weil sen.* und *jun.* und von *Gänsslen* und *Fritz* beschrieben sind, dürfte vielleicht die Annahme von erblichen Anomalien der Zwischenhirngegend eine Erklärungsmöglichkeit bieten. Die von den letztgenannten Autoren bei ihren Patienten beobachteten Temperaturanomalien könnten immerhin in diesem Sinne verwertet werden.

II.

Ebenso wie das topographisch-anatomische Bild des Diabetes ins pidus innerhalb des Hypophysen-Zwischenhirnsystems Verschieden heiten aufweisen kann, kann auch die klinische Erscheinungsform diese Krankheit trotz gewisser konstanter Grundzüge sehr wechselnd sein

Unterschiede im klinischen Bild waren schon lange bekannt; doc ist bei der Verwertung der von den älteren Autoren gegebenen Schil derungen und Deutungen große Vorsicht geboten, da die Differentia diagnose gegen die primäre Polydipsie oft nicht genügend berücksichtig wurde. So konnte es z. B. dazu kommen, daß *Reichard* 1908, ohne ein Trennung beider Krankheiten zu versuchen, den Diabetes insipidus a Symptom einer Geisteskrankheit auffaßte. Es hat sich in den von ihr beschriebenen Fällen durchweg um psychogene primäre Polydipsie gehandelt. Damals waren eben die klinischen Beobachtungen un Untersuchungen meist unzureichend; Durstversuche wurden nur selte angestellt, und die Beobachtung des intermediären Wasser- und Salz stoffwechsels war unbekannt.

Erst die genauere Analyse der klinischen Erscheinungen unter Be rücksichtigung des intermediären Stoffwechsels, wie sie besonders vo *E. Meyer* und *Veil* ausgebaut wurde, hat uns gelehrt, wenigstens in de meisten Fällen den echten Diabetes insipidus von der primären Poly dipsie abzugrenzen; andererseits ließ die genauere Untersuchung jetz erst die Unterschiede zwischen den einzelnen Diabetes insipidus Kranken deutlicher hervortreten. Man erkannte, daß Konzentrations vermögen und Ausfall des Durstversuchs, Größe der absoluten Salz ausscheidung, Reaktion auf Kochsalzzulagen und auf Pituitrin ode Theocin, sowie das Verhalten des Kochsalzspiegels im Serum u. a. n beim echten Diabetes insipidus durchaus verschieden sein kann.

Auf Grund dieser Differenzen in den klinischen Erscheinungen un Ergebnissen der Stoffwechselanalyse hat man versucht, den Diabete insipidus in verschiedene Gruppen und Arten einzuteilen, die einer ve schiedenen Pathogenese der einzelnen Erscheinungsformen entspreche sollten. Auf diese einzelnen Einteilungsprinzipien soll später (nach Mi teilung der eigenen Beobachtungen) noch genauer eingegangen werde

Abgesehen aber von dem wechselnden klinischen Bild des vollausg sprochenen echten Diabetes insipidus, haben uns genauere Beobachtu gen der letzten Jahre Fälle gezeigt, die nach vollausgebildetem vorübe gehendem Diabetes insipidus gewisse Restzustände und -störunge erkennen ließen. Es waren das Abweichungen im intermediären Stof wechsel, die klinisch keine Erscheinungen machten. So bericht *Jungmann* von einem Patienten, der als solchen Restzustand na Diabetes insipidus eine Salzstoffwechselstörung zurückbehielt. Es b stand eine erhebliche Hyperosmose und Hyperchlorämie (700 mg-

NaCl im Gesamtblut) ohne jede Polyurie. Die Autopsie ergab einen alten metastatischen Hypophysen-Absceß, der einen Teil des Vorder- und Hinterlappens zerstört hatte. Den vorübergehenden Diabetes insipidus erklärte sich *Jungmann* durch Druckwirkung auf das Zwischenhirn im Stadium frischer Absceßbildung. Über ähnliche Reststörungen nach Diabetes insipidus berichtet auch *Wagner* aus der *Lichtwitz*schen Klinik. In seinen drei Fällen war aus einem vorübergehend manifesten Diabetes insipidus ein latenter geworden, d. h. eine Polyurie ließ sich nur durch kochsalzreiche Kost hervorrufen; es war nach seiner Auffassung eine renale Konzentrationsschwäche für Chloride zurückgeblieben, die zur Ausscheidung der gewöhnlichen kleinen Salzmengen keiner abnormen Wasserzufuhr und -ausscheidung bedurfte.

Außerdem haben wir aber in der letzten Zeit auch isolierte Störungen im Wasser- und Salzhaushalt des Körpers kennen gelernt, die anscheinend ebenfalls mit pathologischen Prozessen in der Gegend des Hypophysen-Zwischenhirnsystems verbunden waren und somit klinisch und anatomisch eine gewisse Verwandtschaft mit einzelnen Zügen des Diabetes insipidus aufwiesen.

Jungmann berichtet über einen Fall isolierter Salzstoffwechselstörung (NaCl-Retention im Gewebe mit konsekutiver Wasserretention, starke Hypochlorämie, Hydrämie, Ödeme), dessen Autopsie Veränderungen in der Hypophyse und anderen innersekretorischen Organen ergab.

Ähnliche Störungen — freilich ohne sichere cerebrale Symptome — hatten Patienten von *R. Meyer-Bisch* und *Zondek* aufzuweisen, während die von *Czepai* und *Sternberg* beschriebenen Fälle isolierter Salzstoffwechselstörung infolge komplizierender Erkrankungen nicht beweiskräftig sind.

Alle bisher erwähnten Tatsachen: das wechselnde klinische Bild des Diabetes insipidus mit zeitweiligem Zurückbleiben isolierter Stoffwechselstörungen, sowie das spontane Auftreten solcher Störungen bei Erkrankungen der Zwischenhirn-Hypophysengegend legen den Gedanken nahe, daß es sich beim vollausgebildeten Diabetes insipidus um nichts anderes als eine *Kombination verschiedener Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels* handelt, und daß Verschiedenheiten der klinischen Erscheinungsform auf dem wechselnden Anteil der einzelnen Störung an dieser Kombination beruhen.

Zu dem gleichen Schluß sind *Jungmann* und *Bernhardt* sowie *Zondek* gelangt; auch sie sehen im echten Diabetes insipidus einen „Komplex gestörter Teilfunktionen der vegetativen Zentra".

III.

Die Auffassung vom Wesen des Diabetes insipidus als komplexe Störung und das Vorkommen isolierter cerebral bedingter Stoffwechsel-

störungen fordern zu einer vergleichenden Betrachtung der klinischen und anatomischen Befunde beim Diabetes insipidus auf. Bestehen konstante Beziehungen zwischen beiden? Entsprechen den verschiedenen klinischen Bildern des Diabetes insipidus bestimmt lokalisierte anatomische Veränderungen innerhalb des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems? Ist die Lokalisation der Erkrankung bestimmend für die Art der klinischen Störung?

Für die Tierversuche müssen diese Fragen bejahend beantwortet werden. Es sind in Experimenten durch Läsionen bestimmter Hirngegenden bestimmte Stoffwechselstörungen hervorgerufen worden (*Claude Bernard*, *Eckard*, *Bechterew*, *Jungmann*, *Leschke*, *Veil*, *Pohle*, *Jungmann* und *Bernhardt*). Auf die Art dieser Stoffwechselstörungen soll an späterer Stelle genauer eingegangen werden. Umgekehrt setzt dann natürlich das Vorkommen isolierter klinischer Stoffwechselanomalien auch das Vorhandensein bestimmter räumlich voneinander getrennter anatomischer Regulationszentren des Wasser- und Salzhaushalts voraus.

In der menschlichen Klinik und Pathologie finden sich über diese Dinge nur theoretische Andeutungen (*Veil*, *Kary*, *R. Bauer*), kaum praktische Untersuchungen. Nur ein von *E. Meyer* und *R. Meyer-Bisch* klinisch und von *Staemmler* anatomisch beschriebener Fall ist für die Beurteilung der Beziehungen zwischen Klinik und Anatomie des Diabetes insipidus zu brauchen. Aus den sonstigen Fällen der Literatur lassen sich keine Schlüsse ziehen, weil sie fast alle entweder *nur* von Klinikern oder *nur* von pathologischen Anatomen veröffentlicht worden sind und dementsprechend meist nur das klinische oder nur das anatomische Bild eingehender geschildert wurde.

Um aber die Korrelationen zwischen beiden beurteilen zu können, ist eine genaue klinische Beobachtung mit Berücksichtigung des intermediären Stoffwechsels genau ebenso wichtig und erforderlich wie eingehende anatomisch-histologische Untersuchungen aller in Betracht kommenden Hirnteile.

Während meiner Assistentenzeit am Pathologischen Institut des Krankenhauses Charlottenburg-Westend und an der II. Inn. Abt. des Städt. Krankenhauses Neukölln hatte ich Gelegenheit, die drei folgenden Fälle von Diabetes insipidus unter den oben genannten Gesichtspunkten zu untersuchen, und zwar die beiden ersten (Westend) anatomisch, den dritten (Neukölln) klinisch und anatomisch. Für die Überlassung der klinischen Daten und Untersuchungsergebnisse der Fälle 1 und 2 bin ich meinem jetzigen Chef, Herrn Prof. *Umber*, zu großem Dank verpflichtet.

IV.

Fall 1. Meta E., 40jähr. Arbeiterin.

Vorgeschichte: Keine Lungen-, Nerven- oder Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Von Masern in der Kindheit abgesehen, will Pat. früher stets gesund gewesen sein. Die Menstruation war normal. 2 Kinder leben und sind gesund.

Eine venerische Infektion wurde negiert. Im November 1923 wurde bei der Pat. die rechte Mamma wegen *Carcinombildung* entfernt; sie hat sich danach ungefähr 1 Jahr lang wohl befunden.

Im Herbst 1924 traten unbestimmt lokalisierte Schmerzen im Rumpf und in den Seiten auf, die reißenden und ziehenden Charakter hatten und sich allmählich verstärkten.

Seit September 1924 war die Pat. bettlägerig und konnte sich nicht mehr allein aufrichten. Anfang März 1925 stellte sich Appetitlosigkeit und starke Gewichtsabnahme ein. Ungefähr seit dieser Zeit fiel der Pat. auf, daß sie starken *Durst* bekam; sie mußte viel trinken und viel Harn lassen und hatte immer ein Trockenheitsgefühl im Munde. Ihre Schwäche und die Schmerzen im Rumpf verschlimmerten sich so, daß sie am 17. IV. 1925 ins Westend-Krankenhaus eingeliefert wurde.

Befund: Große Patientin. Nicht wesentlich reduzierter Ernährungszustand. Blasse Hautfarbe, Schleimhäute leidlich durchblutet. Auf der rechten Brustseite breite, sich bis in die Achselhöhle hinaufziehende alte Operationsnarbe (Radikalexstirpation der Mamma). Keine vergrößerten Lymphknoten tastbar.

Mundhöhle und Halsorgane o. B.

Über den abhängigen Lungenpartien reichlich feinblasiges Rasseln. Die übrigen Organe der Brust- und Bauchhöhle bieten keine Besonderheiten.

Knochensystem kräftig entwickelt. Nach rechts konvexe scharfwinklige Skoliose der Brustwirbelsäule (3. bis 7. Brustwirbel). Im Bereich der Skoliose ziemlich starke Klopfempfindlichkeit der Wirbeldornfortsätze; die darüberliegende Haut und die Weichteile sind leicht geschwollen und gerötet. Beim Aufrichten, das nur bis zu einem Winkel von etwa 60° möglich ist, werden sehr starke Schmerzen im Rücken geäußert.

Zentralnervensystem: Pupillen- und Augenbewegungen o. B. Keine Sehstörungen.

Reflexe an den unteren Extremitäten stark gesteigert.

Patellar- und Fußklonus beiderseits ++.

Babinski beiderseits +.

Grobe Kraft der unteren Extremitäten leidlich erhalten, dagegen starke Herabsetzung der Sensibilität für alle Empfindungsqualitäten von beiden Knien abwärts.

Blutdruck R.-R. 120/80.

Harn: Frei von Eiweiß und Zucker. Sediment o. B. Bence-Jones —. Für eine renale Erkrankung fand sich keinerlei Anhalt.

Blutbefund: Hämoglobin 80/90.

Im Ausstrichpräparat starke Linksverschiebung der Neutrophilen; sonst keine Besonderheiten.

Körpertemperatur normal.

Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

Ein *Röntgenbild* der *Hirnbasis* zeigt verwaschene Konturen der Proc. clinoid. und der Sella turcica.

Während des 5monatigen Krankenhausaufenthaltes wurde die Pat. 2mal einer genauen 14tägigen *Bilanzbeobachtung* ihres *Stoffwechsels* unterzogen:

In der Zeit nach der Aufnahme bestand eine *Polyurie*, die zwischen 3300 bis 7500 ccm täglicher Harnentleerung schwankte; die Flüssigkeitsaufnahme war entsprechend groß. Das *spezifische Gewicht* des Harns hielt sich zwischen 1000,1 bis 1003.

Trotz salzarmer Kost bestand eine deutliche *Hyperchlorurie* von 10,1—18,3 g täglicher NaCl-Gesamtausscheidung. Die NaCl-Konzentration im Harn schwankte dabei zwischen 0,15—0,36%.

Im *Blutserum* hielt sich der *Kochsalzspiegel* mit Zahlen von 0,562 bis 0,585% an der unteren Grenze der Norm.

Die *refraktometrische Eiweißbestimmung* im *Serum* ergab bei gleichmäßiger Diät Werte zwischen 8,39—8,60%.

Im *12 Stunden-Durstversuch* mit einer Gesamtflüssigkeitszufuhr von 500 ccm ging die Gesamtharnmenge auf 2700 ccm herunter, wobei das spezifische Gewicht 1004 als Höchstwert erreichte, während die NaCl-Ausscheidung im Harn mit einer Gesamtmenge von 11,2 g und einer Höchstkonzentration von 0,34% unverändert blieb. Der Durstversuch wurde von der Pat. leidlich gut vertragen.

Eine NaCl-Zufuhr von 10 g per os bewirkte *keine* Vermehrung der Harnmenge im Vergleich zum Vortag. Jedoch wurde die Zulage vollständig retiniert (15,7 g NaCl-Gesamtausscheidung bei einer Konzentration im Harn von 0,23% gegen 18,3 g NaCl bei 0,28% am Vortag). Das spezifische Gewicht betrug 1002 gegenüber 1000,1 am Vortag.

Überhaupt hatte der *Salzgehalt* der Nahrung *keinen* Einfluß auf die Stärke der Polyurie.

Die *N-Gesamtausscheidung* im Harn war bei konstanter Diät mit Werten von 4,7—8,7 g pro die normal; die N-Konzentration entsprechend der gesteigerten Diurese mit 0,07—0,13% erniedrigt.

In der *2. Bilanzbeobachtungsperiode* (1. bis 17. VII. 1925) war die *Polyurie* noch *gestiegen:* 6800—10500 ccm Harn pro Tag; spezifisches Gewicht unverändert 1000,1—1003. Flüssigkeitsaufnahme entsprechend.

Die Hyperchlorurie bei salzarmer Kost war um ein geringes zurückgegangen: Die NaCl-Gesamtausscheidung betrug 8,4—11,9 g pro die bei einer entsprechend der vergrößerten Harnmenge verminderten Konzentration von 0,09—0,13%.

Der *Kochsalzgehalt* des *Serums* hatte sich gegenüber der früheren Beobachtungszeit stark verändert; war er früher fast unternormal gewesen, so hielt er sich jetzt mit einem Wert von 0,638% schon etwas über der Norm.

Die *Eiweißkonzentration* des *Serums* hatte mit 9,03% nur eine geringe Erhöhung erfahren.

Der *Pituitrinversuch* (2×1 ccm Pituitrin subcutan) unter Beobachtung der 3 stündlichen Harnmengen und NaCl- und N-Ausscheidung zeigte einen *deutlichen Effekt:* In den auf die 1. Injektion folgenden 3 Stunden wurde überhaupt kein Harn entleert (nachher, nach der 2. Injektion kleine Mengen), während am Vortag die 3 stündlichen Harnmengen zwischen 1000—2000 ccm geschwankt hatten. Die Gesamtharnausscheidung ging gegenüber 8350 ccm am Vortag auf 5250 ccm herunter.

Das spezifische Gewicht erreichte 1004 als Höchstwert. Die NaCl-Gesamtausscheidung ging von 8,08 g auf 6,27 g zurück! Die relative NaCl-Konzentration dagegen stieg entsprechend der verminderten Harnausscheidung ein wenig an (Maximalwert 0,18% gegen 0,12% am Vortag).

N-Konzentration und -Gesamtausscheidung erreichten ebenfalls etwas höhere Werte (0,33 resp. 9,76 g).

Ein Versuch mit *Insulin* dagegen, wie er in einer Arbeit von *Villa* zur therapeutischen Beeinflussung der Polyurie empfohlen wurde, hatte nicht den geringsten Erfolg; er bestätigte somit nur, was *Umber* schon wiederholt hervorgehoben hat. Eine 2malige Injektion von 20 Einheiten Insulin Leo ließ Harnmenge und spezifisches Gewicht, sowie NaCl- und N-Ausscheidung völlig unverändert.

In dieser Zeit wurde auch die Wirkung einer einmaligen NaCl-Gabe von 10 g per os auf den *intermediären* Stoffwechsel untersucht; es trat prompt die normale *Blutverdünnung* ein (Maximum 1 Stunde nach der Zufuhr): Die Eiweißkonzentration des Serums sank von 9,03 auf 8,29%, die NaCl-Konzentration von 0,655 auf 0,612%. Also eine „physiologische Kochsalzreaktion" *(Veil)*.

Die klinische Analyse dieses Falles hatte also ergeben:

1. Echter Diabetes insipidus mit positivem Durstversuch, der aber ohne stärkere Beschwerden ertragen wird.
2. Hyperchlorurie.
3. Wechselnde Kochsalzwerte im Serum.
4. Unabhängigkeit der Polyurie vom Salzgehalt der Kost.
5. Nicht sehr starke aber deutliche Reaktion auf Pituitrin.
6. Keine Reaktion auf Insulin.
7. Physiologische Kochsalzreaktion im Blut.

Im weiteren Krankheitsverlauf bildete sich eine komplette Querschnittsläsion des Rückenmarks mit spastischer Lähmung beider Beine heraus.

Unter zunehmendem Kräfteverfall starb die Patientin am 4. IX. 1925.

Die klinische Diagnose lautete auf „Metastasenbildung nach Mamma-Carcinom in der Wirbelsäule mit Kompression des Rückenmarks". Für die Entstehung des Diabetes insipidus wurde eine Metastasierung in der Hypophyse angenommen.

Die am nächsten Tage im Pathologischen Institut ausgeführte Obduktion (S. 655/25) hatte folgendes Ergebnis (die anatomischen Befunde und Protokolle sind nur auszugsweise — soweit sie für diese Arbeit interessieren — mitgeteilt):

Hauptleiden: Mammacarcinom.

Todesursache: Rückenmarkserweichung, Lungenembolie.

Leichendiagnose: Status nach Amputation der rechten Mamma vor 2 Jahren. Narben der rechten Brustseite bis in die Achselhöhle mit Tumormetastasen im Narbengebiet. Multiple Metastasen der rechten

Pleura, der Leber, der Wirbelsäule mit Zusammenbruch des 7. Brustwirbels und Kompressionserweichung des Rückenmarks. Metastasen der Lendenwirbelsäule und der Oberschenkel. Schwellung der Hypophyse und Ausbuchtung der Sella; Atrophie der Sattellehne und der proc. clinoidei. Fragliche Metastase im verdickten Hypophysenstiel. Kleine Metastase der rechten Nebenniere. Große Balkenblase ohne Hindernis in den abführenden Harnwegen; Erweiterung der Nierenbecken beiderseits. Thrombose der linken Vena femoralis. Multiple kleine Lungenembolien.

Das Gehirn und speziell die Zwischenhirngegend erschien makroskopisch unverändert, insbesondere wies es auch keine Erscheinungen erhöhten Hirndrucks auf.

Die *histologische* Untersuchung der Organmetastasen ergab ein Adenocarcinom.

Die *Nieren* zeigten mikroskopisch außer einer mäßigen Erweiterung der Harnkanälchen und Glomerulus-Kapselräume keinen wesentlichen pathologischen Befund.

Die ganze Zwischengehirngegend wurde aus dem Gehirn herausgeschnitten und ebenso wie die Hypophyse nach Paraffineinbettung in Stufenschnitten untersucht.

Gefärbt wurde in allen Fällen mit:

1. Hämalaun-Eosin,
2. v. Gieson,
3. Giemsa,
4. Methylenblau,
5. Eisenreaktion (Turnbull-)Karmin,
6. Zuweilen auch Methylgrün-Pyronin.

Histologischer Befund am Hypophysen-Zwischenhirnsystem. Hypophyse (Abb. 1): Der ganze *Hinterlappen* und die *Pars intermedia* sind durch eine großzellige Adenocarcinom-Metastase, deren Zellen zahlreiche Kernmitosen aufweisen, zerstört. Der *Vorderlappen* ist nur in seinem hintersten Abschnitt vom Carcinom ergriffen; im übrigen ist er zwar komprimiert und stellenweise etwas atrophisch, im wesentlichen aber gut erhalten. Er enthält zahlreiche eosinophile und große basophile Zellen; seine Gefäße sind stark mit Blut gefüllt: Pigment ist in der Hypophyse nicht vorhanden.

Die Hypophysenkapsel ist über dem Hinterlappen leicht verdickt und enthält dort ganz vereinzelte Krebszellnester.

Der etwa auf das Doppelte seiner normalen Breite verdickte *Hypophysenstiel* (Abb. 2) ist bis zu seiner Ansatzstelle an der Hirnbasis ebenfalls völlig von Carcinomgewebe durchsetzt; er weist stellenweise ganz geringe Rundzellinfiltrate im Interstitium auf.

Infundibulum und Tuber cinereum zeigen eine leichte Hyperämie, sonst aber — wie auch das ganze Zwischenhirn — keinen wesentlichen pathologischen Befund.

Die anatomische Grundlage für den Diabetes insipidus bildet in diesem Fall also die *Metastasierung* eines *Mammacarcinoms* im *Hinter-*

Stiel

Vorderlappen

Hinterlappen (durch Carcinomgewebe zerstört).

Abb. 1. Hypophyse Fall 1.
(Leitz, Mikro-Summar 64 mm Brennweite.)

III. Ventrikel

N. opticus

Corpus mamillare

Hypophysenstiel (durch Carcinomgewebe zerstört)

Abb. 2. Zwischenhirn Fall 1. (Leitz, Obj. 3, Okul. 4.)

und *Mittellappen* und *Stiel* der *Hypophyse*; die *Zwischenhirnzentren* sind *frei* von anatomischen Veränderungen.

Fall 2. Hulda G., 53jähr. Ehefrau.

Vorgeschichte: Keine Lungen-, Nerven- oder Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Masern in der Kindheit. Die Menstruation war regelmäßig gewesen.

Patientin hatte 4 Kinder, von denen 1 frühzeitig starb. 1 Fehlgeburt (mens. II).

Seit dem 45. Lebensjahr Menopause.

Infectio venerea negatur.

1923 wurde die rechte Mamma wegen *Krebs* amputiert. Nach der Operation Wohlbefinden bis Februar 1925. Seit damals zunehmende Schmerzen in beiden Oberschenkeln und Knien, so daß Pat. nur noch mit Krücken laufen konnte. 14 Tage vor der Aufnahme ins Westend-Krankenhaus, die am 7. IX. 1925 erfolgte, wurde sie bettlägerig. Starke Gewichtsabnahme in letzter Zeit.

Über das Auftreten des vermehrten Durstes und Harnlassens sind nähere Angaben von der Pat. nicht zu erlangen.

Befund: Mittelgroße Frau in stark reduziertem Ernährungszustand (Gewicht 38 kg). Haut und sichtbare Schleimhäute blaß.

An Stelle der rechten Mamma lange und breite alte Operationsnarbe, die fest mit dem knöchernen Thorax verwachsen ist. Ein ca. haselnußgroßer derber höckeriger Lymphknoten ist in der rechten Supraclaviculargrube tastbar. Auf dem Rücken läßt sich an der 10. linken Rippe ein ungefähr haselnußgroßer derber Tumor palpieren, ein ähnlicher findet sich in der Haut des rechten Mesogastriums, ein kleinerer in der rechten Leistenbeuge.

Die Mitte des rechten Oberschenkels ist spindelförmig aufgetrieben; man tastet dort eine vom Knochen ausgehende kleinapfelgroße derbe Vorwölbung.

Die inneren Organe der Brust- und Bauchhöhle bieten keinen sicheren pathologischen Befund; eine genauere Untersuchung besonders der Lungen ist wegen starker Schmerzäußerungen der Pat. bei Lageveränderungen nicht möglich.

Zentralnervensystem: Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz. Keine Störungen der Augenbewegungen oder der Sehkraft. Sonstige Reflexe o. B.

Blutdruck R.-R. 125/65.

Harn: Alb. —. Sach.: —. Sed. o. B.

Urobilinogen: ++.

Keine Anhaltspunkte für eine renale Erkrankung.

Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

Eine wegen der auffallenden Polyurie der Pat. angefertigte *Röntgenaufnahme* der *Schädelbasis* ergab an der Sella turcica eine veränderte und verwaschene Zeichnung des hinteren Proc. clinoideus.

Röntgenaufnahmen beider Oberschenkel zeigten Tumormetastasen in den Knochen.

Nach 10tägigem Krankenhausaufenthalt trat eine Spontanfraktur des rechten Oberschenkels ein, die der Pat. heftige Schmerzen verursachte und reichliche Anwendung von Narcoticis erforderte. Unter zunehmender Erschöpfung und rapider Verschlechterung des Allgemeinzustandes starb sie am 23. IX. 1925.

Eine genaue Stoffwechseluntersuchung war bei dem schnellen Krankheitsverlauf und dem elenden Zustand der Patientin natürlich nicht möglich. Die erhobenen Befunde seien hier kurz zusammengestellt:

Bei gemischter Kost betrugen die täglichen Harnmengen 2200 bis 3200 ccm; die Flüssigkeitsaufnahme war etwa entsprechend groß. Das spezifische Gewicht des Urins schwankte zwischen 1000,1—1003. Die Harnkochsalzausscheidung bei konstanter Diät belief sich auf 4,2—5,3 g pro Tag; bei einer Konzentration von 0,14—0,23%.

Die Gesamt-N-Ausscheidung im Urin war mit 4,1—6,0 g pro die ınd einer Konzentration von 0,16—0,18% normal.

Im *Stunden-Durstversuch* mit 500 ccm Flüssigkeitszufuhr ging die Iarnmenge auf 1170 ccm zurück; das spezifische Gewicht erreichte labei den Höchstwert von 1018! Allerdings bestand an jenem Tage 'ieber bis 38°, das eventuell für diesen hohen Wert mitverantwortlich ;u machen ist.

Der Durstversuch wurde von der Patientin verhältnismäßig leicht ›rtragen.

Salzarme Kost hatte *keinerlei* Einfluß auf die Polyurie, die mit Werten ›is 3600 ccm pro Tag unverändert blieb; die Harnkonzentration änderte ich ebenfalls nicht. NaCl-Konzentration und Gesamtausscheidung im Jrin gingen etwas zurück und blieben mit Zahlen von 0,09—0,18% esp. 2,0—3,6 g unter der Norm. Die N-Ausscheidung blieb unverändert.

Weitere Untersuchungen konnten nicht mehr ausgeführt werden, ins›esondere auch keine Analyse des intermediären Stoffwechsels.

Aus den vorhandenen Resultaten kann aber — besonders in Hin›lick auf die anatomischen Befunde — wohl doch geschlossen werden, .aß es sich hier um einen echten Diabetes insipidus leichten Grades mit olgenden Charakteristika gehandelt hat:

1. Relativ gute Harnkonzentrationsfähigkeit,
2. Leichtes Ertragen des Durstversuches,
3. Neigung zu mäßiger Hypochlorurie,
4. Kein Einfluß des Salzgehaltes der Nahrung auf die Polyurie.

Die klinische Gesamtdiagnose lautet ähnlich wie in Fall 1: ,,Multiple Ietastasen nach operiertem Mammacarcinom. Hypophysen-Metastase;)iabetes insipidus.''

Eine vollständige Obduktion war aus äußeren Gründen leider nicht nöglich; wir mußten uns auf die Sektion der Schädelhöhle beschränken E 385/25).

Das Gehirn wurde in seinen Häuten im Zusammenhang mit der ›chädelbasis herausgenommen und durch einen Medianschnitt in zwei Iälften zerlegt.

Schon *makroskopisch* ließ sich erkennen, daß die hintere Hypophysen›älfte durch einen kirschkerngroßen weißlich-markigen Knoten ersetzt ›ar; die Größe und Form der Gesamthypophyse war kaum verändert Abb. 3).

Der aufs doppelte verdickte Hypophysenstiel zeigte ebenfalls ein 'eißlich-markiges Aussehen. Zwischenhirn und sonstige Gehirnab›chnitte makroskopisch o. B.

Histologischer Befund am Hypophysen-Zwischenhirn-System (Abb. 4). *Iypophyse*: Der gesamte *Hinterlappen*, der *größte Teil* der *Pars inter›edia* und der stark verdickte *Stiel* sind durch eine Carcinom-Metastase

zerstört. Das Carcinom hat medullären Charakter und setzt sich aus ziemlich großen, vorwiegend rundlich-ovalen Zellen, die z. T. drüsen schlauchähnliche Anordnung zeigen, zusammen. Die Kerne der Krebs-zellen sind groß, besitzen eine aufgelockerte Chromatinstruktur und

Hypophysenhinterlappen

Hypophysenvorderlappen

Keilbeinhöhle

III. Ventrikel

Corpus mamill.

Abb. 3. Medianschnitt durch die Hirnbasis. Fall 2.

lassen reichlich Mitosen erkennen. An vielen Stellen weist das Carcinomgewebe kleinere und größere kern- und strukturlose nekrotische Herde auf.

Von der Pars intermedia sind nur noch wenige zusammengepreßte kolloidhaltige Cysten verschiedener Größe erhalten. Weder im Mittel- noch im Hinterlappen Pigmentablagerungen. Der *Vorderlappen* ist ebenfalls komprimiert (besonders in seinen hinteren Partien), im übrigen aber gut erhalten. Er weist zahlreiche eosinophile Zellen und eine mäßig starke Hyperämie auf. Er enthält einige kleine Kolloidfollikel.

Die *Hypophysenkapsel* ist über dem Hinterlappen stellenweise verdickt und von Krebssträngen durchsetzt.

Im *Hypophysenstiel* reicht das Carcinom nach oben bis ans Tuber cinereum heran. In diesem Grenzgebiet einige kleine, z. T. strichförmige Rundzellinfiltrate und einige hämosiderinhaltige Zellen.

In der benachbarten Substanz des *Tuber cinereum* ebenfalls kleine Rundzellinfiltrate und eine kleine frische Blutung. Die Zellen des Nucleus tuberis sind jedoch gut erhalten. In der übrigen Hirnsubstanz des *Hypothalamus* auch einige kleine perivasculäre frische Blutungen.

Abb. 4. Mikrophotogramm der Hirnbasis von Fall 2. (Leitz, Obj. 3, Okul. 4.)

Sonst keine wesentlichen pathologischen Veränderungen im Zwischenhirn.

Die anatomische Grundlage für den Diabetes insipidus bildet also — ähnlich wie in Fall 1 — eine Mammacarcinom-Metastase, die den Hypophysenhinterlappen und -stiel völlig, die Pars intermedia zum größten Teil zerstört hat. Die Zwischenhirnzentren weisen außer vereinzelten kleinen frischen Blutungen keinen wesentlichen pathologischen Befund auf.

Fall 3. Willi H., 23jähr. Bureauarbeiter.

Vorgeschichte: Keine Lungen-, Nerven- oder Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Keine luische Infektion der Eltern. Als Kind Masern und Diphtherie. Sonst stets gesund gewesen.

Infectio venerea negatur. Kein Alkohol-, geringer Nicotinabusus. Die jetzige Erkrankung begann im Dezember 1924 allmählich mit starkem, ständig zunehmendem *Durstgefühl.* Entleerung großer Mengen hellen, fast „wasserklaren“ Urins (bis zu 7 Liter täglich). Besonders nachts reichliches Urinlassen. Zucker wurde im Harn nie gefunden. Dem Pat. fiel auf, daß seine Haut sehr *trocken* wurde; er konnte nicht mehr schwitzen. Gewichtsabnahme, Mattigkeit, zunehmende Blässe. In den letzten Monaten starke Kopfschmerzen und zuweilen Schwindelgefühl. Seit Oktober 1925 außerdem *Sehstörungen*; besonders in den seitlichen Gesichtsfeldern soll das Sehen schlechter geworden sein.

Die früher normale Potenz und Libido sexualis hat stark nachgelassen und fehlt zur Zeit fast völlig. Scham-, Achsel- und Barthaare — früher ebenfalls normal — sind seit Anfang 1925 allmählich ausgegangen. Wachstumsveränderungen an seinem Körper hat der Pat. nicht bemerkt.

Wegen der starken Harnausscheidung und des Durstes ließ er sich am 15. XII. 1925 in das Neuköllner Krankenhaus aufnehmen.

Befund: 1,76 m großer, grazil gebauter, junger Mann in stark reduziertem Ernährungszustand (Gewicht 59 kg). Keine Zeichen von Akromegalie. Blasse, auffallend *trockene*, schilfernde Haut. Schleimhäute leidlich durchblutet.

Minimaler Bartwuchs. Völliges Fehlen der Scham- und Achselhaare. Äußere Genitalien von normaler Größe.

Keine Klopfempfindlichkeit des Schädels.

Mund- und Rachenorgane o. B.

Innere Organe der Brust- und Bauchhöhle ebenfalls o. B.

Zentralnervensystem: Pupillen o. B. Augenbewegungen frei. Die Gesichtsfeldprüfung ergibt eine geringe, aber deutliche Einschränkung der *temporalen* Gesichtsfeldhälften (rechts stärker als links). Augenhintergrund: Keine sicher pathologischen Veränderungen, keine Stauungspapille.

Sonstige Hirnnerven frei.

Auch der übrige neurologische Befund ergibt nichts Krankhaftes.

Blutdruck R.-R. 110/80.

Harn frei von Eiweiß und Zucker. Sediment o. B.

Blutzucker 0,098%. Rest-N 0,026%.

Kein Anhalt für eine renale Erkrankung. Kein Hindernis in den abführenden Harnwegen.

Blutbild: Mäßige hypochrome Anämie; Hb 80%. Erythrocyten 4,2 Mill.; Färbeindex 0,9. Leukocyten 6200. Thrombocyten 319000.

Im Ausstrichpräparat Lymphocytose von 49%, sonst keine Besonderheiten.

Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

Röntgenaufnahme der Schädelbasis ergibt keinerlei pathologische Veränderungen an der Sella turcica.

Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchung: Während der ganzen Zeit seines 5monatigen Krankenhausaufenthaltes zeigte der Pat. eine tägliche *Polyurie* von 2000—4200 ccm bei ungefähr entsprechender Flüssigkeitsaufnahme. Das spezifische Gewicht des Harns schwankte zwischen 1000,1—1005.

Es bestand bei salzarmer konstanter Kost eine starke *Hypochlorurie* von 0,59—4,09 g täglicher NaCl-Gesamtausscheidung; die NaCl-Konzentration im Harn schwankte dabei zwischen 0,017—0,117%.

Der Kochsalzspiegel des Blutserums war mit 0,599° (Durchschnittswert) *normal* bei einem refraktometrischen Eiweißwert von 8,75%.

Der Grundumsatz (bestimmt mit dem *Knipping*schen Apparat) zeigte auch bei wiederholten Bestimmungen keine Abweichung von der Norm.

Die Durchführung des *Durstversuches* stieß auf starke Schwierigkeiten: Schon nach 3 Stunden klagte der sonst ruhige Pat. über unerträglichen Durst, starkes Trockenheitsgefühl im Munde, Kopfschmerzen und Übelkeit, kurz über alle Symptome, wie sie von *Strubell* als Zeichen starken Wasserverlustes des Körpers geschildert wurden. Der Versuch mußte daher abgebrochen werden. Die Polyurie hatte während der 3 Stunden unverändert fortbestanden.

Wiederholte Kochsalzzulagen von 10 g pro Tag zur gewöhnlichen salzarmen Kost bewirkten erhöhten Durst und einen *Anstieg* der 24stündigen *Harnmenge* um 800—1400 ccm, ohne daß die Gesamtkonzentration oder der relative NaCl-Gehalt des Urins sich änderten. Der größte Teil der Zulagen (60—70%) wurde retiniert.

Dem Pat. selbst war auch schon vor seiner Aufnahme ins Krankenhaus aufgefallen, daß die Größe der ausgeschiedenen Harnmenge durch den Salzgehalt der Nahrung beeinflußt wurde.

Die Injektion von *Pituitrin* (4mal $^1/_2$ ccm subcutan) hatte eine *eklatante Wirkung*: Rückgang der 24stündigen Harnmenge von 3000 ccm auf 750—1100 ccm (wobei die ersten 2 Stunden nach den Injektionen überhaupt kein Urin gelassen wurde), dabei Anstieg des Körpergewichtes um 2,8 kg. Also eine starke *Wasserretention*. Das spezifische Gewicht des Harns stieg auf 1020—1025; seine NaCl-Konzentration bis auf weit über der des Blutserums liegenden Werte (Höchstzahl 0,876%). Die Hypochlorurie verschwand: Gesamtkochsalzausscheidung 7,97 g in 24 Stunden. Zugleich hörte der Durst auf und der Pat. fühlte sich völlig gesund.

Es wurde nun eine längere Zeit hindurch Pituitrin gegeben (4mal $^1/_2$ ccm subcutan pro die); hierbei zeigte sich die von *Veil* beschriebene *Phasenwirkung* des Präparates angedeutet: Nach 2—3 Tagen der Wassereinsparung mit Harnmengen von 850—1000 ccm und hohen spezifischen Gewichten trat fast regelmäßig eine stärkere, 1—2 Tage andauernde Ausschwemmung mit Harnmengen von über 2000 ccm und niedrigen spezifischen Gewichten ein. Während der Pituitrindarreichung gegebene Kochsalzzulagen von 10 g wurden im allgemeinen fast vollständig innerhalb 24 Stunden wieder ausgeschieden.

Der Grundumsatz blieb auch während der Pituitrin-Therapie völlig normal.

Weglassen der Pituitrininjektionen hatte unter Abfall des Körpergewichts sofort wieder Rückkehr in den früheren Zustand zur Folge.

Es wurden auch Versuche mit Pituglandol-Injektionen (3mal 1 ccm subcutan) gemacht, doch hatten diese eine in jeder Hinsicht schwächere Wirkung, die überdies bei längerer Darreichung bald völlig nachließ.

Es bestätigte sich also die Erfahrung der Autoren (*Hoppe-Seyler, Motzfeldt, Umber*), daß Pituitrin (Parke, Davis & So.) das beste Hypophysenpräparat ist.

Die Injektion von *Insulin* (2mal 10 E. Insulin Leo) ließ ebenso wie in Fall 1 keinerlei Einfluß auf die Polyurie, Harnkonzentration und NaCl-Ausscheidung erkennen.

Zusammenfassend hatte also die Stoffwechselbeobachtung ergeben:

1. Echter Diabetes insipidus mittleren Grades. Durstversuch wird nicht ertragen.
2. Hypochlorurie,
3. Normale Kochsalzwerte im Blutserum,
4. Herabsetzung der Perspiratio insensibilis,
5. Abhängigkeit der Polyurie vom Salzgehalt der Nahrung,
6. Sehr starke Reaktion auf Pituitrin,
7. Keine Reaktion auf Insulin.

Im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthaltes bildete sich immer deutlicher eine *bitemporale Hemianopsie* heraus; zugleich trat ohne Stauungserscheinungen eine temporale Abblassung beider Opticuspapillen ein.

Anfang Februar 1926 war die Sehkraft beider Augen auf Fingerzählen in 5 m Abstand zurückgegangen. Auftreten parazentral gelegener Skotome im Gesichtsfeld. Verstärkte Kopfschmerzen, Schwindel.

Am 15. II. 1926 wurde — um eine Lues ausschließen zu können — die bisher wegen des Verdachts auf Hirntumor unterlassene Lumbalpunktion ausgeführt: Keine Druckerhöhung, keine Eiweiß-, dagegen eine Zellvermehrung auf 64/3 Zellen. WaR. im Liquor negativ, ebenso Goldsol- und Siliquid-Reaktion. Auf die Polyurie hatte die Lumbalpunktion keinerlei Einfluß.

Es wurde eine spezifische Behandlung mit Schmierkur und Jod (per os) begonnen.

Anfang März 1926: Die Opticusatrophie war unverändert fortgeschritten: Beide temporalen Gesichtsfelder fehlten völlig; links zentrales Skotom. Völlige Farbenblindheit. Eine Wiederholung der Lumbalpunktion zeitigte das gleiche Resultat wie früher.

Sonstige neurologische Befunde waren auch bei fachärztlicher Untersuchung nicht zu erheben.

Am 27. IV. 1926 bestand links eine völlige, rechts eine fast völlige Atrophia simplex nervi optici.

Visus: L. Amaurose. R. Fingerzählen dicht vor dem Auge. Der Diabetes insipidus bestand völlig unverändert weiter. Die spezifische Behandlung wurde — da erfolglos — abgebrochen. Eine erneute Aufnahme der Schädelbasis ließ wiederum nichts Pathologisches in der Gegend der Sella turcica erkennen. Die klinische Diagnose wurde auf „suprasellären Tumor in der Infundibulargegend“ gestellt.

Da der Patient, um den Rest des Augenlichts zu behalten, zu einer Operation drängte, wurde am 4. III. 1926 die Encheirese von Dr. *Heimann* (Augusta-Hospital) in Lokalanästhesie vorgenommen (transfrontale Methode): Sie ergab einen infiltrierend wachsenden inoperablen Tumor in der Gegend des Chiasma opticum. Die Operation wurde abgebrochen. Am Abend des gleichen Tages starb der Patient unter den Zeichen zentraler Atemlähmung.

Abb. 5. Zwischenhirn (Sagittalschnitt) Fall 3.

Auch in diesem Falle konnte aus äußeren Gründen leider keine vollständige Sektion gemacht werden, es wurde nur die Schädelhöhle eröffnet (S. N. 41/1926 des Augusta-Hospitals[1]).

Makroskopischer Befund (Abb. 5):

Die weiche Hirnhaut ist im Bereich des Stirnhirns bis zu den Sylvischen Furchen und am Hirnstamm frisch blutunterlaufen (Operationsfolgen).

Median in der Gegend des Infundibulums befindet sich ein ca. $2^1/_2$ cm langer, 2 cm breiter und $1^1/_2$ cm tiefer unregelmäßig feinhöckeriger Tumor von krümeliger weicher Konsistenz und grauweißer Schnittfläche. Nach vorn zu reicht der Tumor bis zum Chiasma opticum, das

[1]) Herrn Prof. *Westenhöfer*, der mir das anatomische Material zu genauerer Untersuchung überließ, bin ich zu großem Dank verpflichtet.

großenteils von ihm durchwachsen ist, seitlich beiderseits bis an die Hirnschenkel, hinten bis zu den Corpora mamillaria, deren vordere Hälfte ebenfalls infiltriert ist. Nach oben und vorn zu infiltrierendes Wachstum in den Seitenwänden des 3. Ventrikels bis zur Höhe des Sulcus hypothalamicus und der Lamina terminalis. Ein Teil der Tela chorioidea ventriculi tertii ist mit der Zirbeldrüse zusammen in eine ca. 2 cm lange und $^1/_2$ cm breite derbe weiße Platte verwandelt.

Der Hypophysenstiel ist völlig in den Tumormassen aufgegangen. Die Hypophyse selbst erscheint in allen Beziehungen normal. Keine Veränderung der Sella turcica. Keine Zeichen von Hirndruck.

Gegend der Pars intermedia

Tumorknoten im Hinterlappen

Vorderlappen

Rundzellinfiltration

Abb. 6. Hypophyse Fall 3. (Winkel, Mikroluminar 70 mm, Okular 1.)

Mikroskopischer Befund am Hypophysen-Zwischenhirn-System: Es wurden beide Zwischenhirnhälften im Ganzen eingebettet, so daß die Stufenschnitte Übersichtsbilder über den ganzen 3. Ventrikel und seine Umgebung lieferten.

Hypophyse (Abb. 6): Es ergab sich ein überraschender Befund: Zerstörung des ganzen *Hinterlappens* und der *Pars intermedia* durch eine Carcinom-Metastase. Abgrenzung des Carcinoms gegen den Vorderlappen durch eine Zone dichter Zellinfiltration, die hauptsächlich aus kleinen Rundzellen und eosinophilen Zellen besteht. Diese Zellinfiltration erstreckt sich in das Carcinom und in den Vorderlappen eine ganze Strecke weit hinein.

Das Carcinom selbst trägt medullären Charakter und besteht aus großen rundlichen, gleichförmigen Zellen; die Kerne füllen die Zellen fast ganz aus, zeigen aufgelockerte Chromatinstruktur und zahlreiche Mitosen. In dem spärlichen bindegewebigen Stroma überall Rundzellinfiltration.

Der *Hypophysenvorderlappen* besitzt ungefähr normale Größe. Gut erhaltene Drüsenschläuche. Relativ wenig eosinophile Zellen. Haupt- und basophile Zellen in normaler Menge. Blutcapillaren stark gefüllt.

An der Grenze gegen den Hinterlappen einige kleinere und größere Kolloid- und z. T. auch kalkhaltige Cysten.

Fornix Med. Thalamushälfte (angeschnitten)

Corpus pineale (durch Tumor zerstört)

Corpus mamill.

Chiasma optic. III. Ventrikel. Infundib. u. Tuber ciner. (durch Tumor zerstört)

Abb. 7. Zwischenhirn Fall 3. (Winkel, Mikroluminar 70 mm, Okular 1.)

Die *Hypophysenkapsel* ist über dem Hinterlappen stellenweise verdickt und von einigen Carcinom-Zellsträngen und starken Rundzellinfiltraten durchsetzt; ebenda einige Hämosiderin-Ablagerungen.

Der *Hypophysenstiel* ist völlig durch das Carcinom zerstört; an seiner Abgangsstelle dichte Rundzellinfiltration.

Zwischenhirn (Abb. 7): Der ganze Boden des III. Ventrikels (Infundibulum und Tuber cinereum) bis zur Hälfte der Corpora mamillaria, die noch zum kleinen Teil erhalten sind, sowie der größte Teil des Chiasma opticum und der Lamina terminalis sind durch Carcinomgewebe zerstört. Seitlich erstreckt sich der Tumor beiderseits ziemlich oberflächlich in der Seitenwand des III. Ventrikels hinauf bis in die Höhe des Sulcus hypo-

Abb. 8. Stelle aus der Vorderwand des III. Ventrikels. Fall 3 (Winkel, Objekt 25 mm, Okular.)

thalamicus und zerstört dabei den größten Teil des Nucleus periventricularis. Ferner ist das ganze Corpus pineale und die Commissura post. durch Carcinom zerstört. Vom Corpus pineale ist nur noch etwas mitten im Krebsgewebe liegender Hirnsand erhalten. Vereinzelte Acervulus-Körner auch in der Tela chorioidea ventriculi tertii. Kleinere Carcinomnester in der Columna fornicis (in der Gegend der Commissura anterior), im Corpus fornicis, an der Unterfläche des Balkens sowie am Plexus choriodeus ventriculi III. und lateralis (dextri).

Das Carcinom wächst — besonders in der Gegend des Chiasma opticum — in großen Nestern infiltrierend in die Hirnsubstanz ein. In der Gegend der Commissura ant. und ebenso an der Hinterwand des III. Ventrikels geht das Ependym anscheinend in die hier in die Tiefe gehenden Krebsherde über (Abb. 8). In den dortigen perivasculären

Lymphspalten und in denen des Balkens finden sich Krebszellen und -stränge. Das Carcinom selbst zeigt ähnliche Struktur wie in der Hypophyse: Großer Zellreichtum, wenig Interstitium; die Zellen erscheinen hier teilweise polymorpher: oval-spindlige Formen. Aber auch hier zahlreiche Mitosen und starke Rundzellinfiltrate im Stroma.

In der dem Carcinom benachbarten Hirnsubstanz dichte perivasculäre Rundzellmäntel.

Die über dem Chiasma und der Infundibulargegend teilweise erhaltene Leptomeninx ist ebenfalls von Krebs- und Rundzellen durchsetzt. Traumatische Blutungen (Operationsfolgen) in der Hirnsubstanz vor dem Chiasma.

Wenn auch mangels einer vollständigen Körpersektion eine sichere Diagnose über den Ausgangspunkt des Carcinoms nicht möglich ist, so erscheint doch nach obigen Befunden ein vom Ependym des III. Ventrikels ausgehender Krebs wahrscheinlich, der in allen benachbarten Lymphgebieten und auch in Zirbel und Hypophyse Metastasen gesetzt hat. Ein Zirbelkrebs ist bei dem Fehlen der für einen solchen als charakteristisch beschriebenen ,,Kernkugeln" (*Berblinger*) wohl abzulehnen.

Die anatomische Grundlage für den Diabetes insipidus besteht also in diesem Fall in einer krebsigen Zerstörung des Hypophysenhinter- und -mittellappens, des Stiels, sowie fast der ganzen hypothalamischen Zentren (Nucl. tuberis, supraopticus, größter Teil des Nucl. periventricularis).

V.

Um die klinischen Erscheinungsformen der eben beschriebenen Diabetes insipidus-Fälle zusammenfassend beurteilen und mit den anatomischen Befunden in Beziehung setzen zu können, ist ein vorheriges näheres Eingehen auf das Wesen der klinischen Störungen und ihre Einteilung unbedingt erforderlich.

Die Anschauung von der zentral-nervösen Auslösbarkeit des Diabetes insipidus ist zwar allgemein anerkannt, aber über das eigentliche ,,Wie" und den pathogenetischen Mechanismus der Stoffwechselstörungen herrscht noch keine Klarheit. Und gerade ein möglichst auf die Grundvorgänge zurückgreifendes Einteilungsprinzip brauchen wir zu dem Vergleich von Klinik und Anatomie des Diabetes insipidus.

Aus den zahlreichen klinischen Beobachtungen und Theorien früherer Zeiten sind die beiden folgenden, jetzt herrschenden wichtigsten Anschauungen hervorgegangen:

Nach *Veil* liegt die Grundstörung beim Diabetes insipidus allein in den Geweben, deren Bindungsvermögen gegenüber Wasser und Kochsalz verändert ist.

Er unterscheidet zwei Haupttypen:

1. Die hyperchlorämisch-hypochlorurische Form mit labiler Wasserbilanz, äußerste Erschöpfung des gesamten Wasserbestandes im Durstversuch und guter Reaktion auf Pituitrin und salzarme Kost.

2. Die hypochlorämisch-hyperchlorurische Form mit stabiler Wasserbilanz, Erhaltung des Wasserbestandes im Durstversuch, ohne Reaktion auf Pituitrin oder salzarme Kost.

Dieser rein geweblichen Theorie haben sich *E. P. Pick* u. a. angeschlossen.

Entgegen den *Veil*schen Anschauungen halten *E. Meyer* und *R. Meyer-Bisch* daran fest, daß in allen Fällen von Diabetes insipidus eine *renale* Konzentrationsunfähigkeit besteht. Sie teilen ein in:

1. Fälle mit *rein renaler* Störung. Diese sollen ungefähr den hypochlorämischen *Veils* entsprechen.

2. Fälle mit *renaler* und *geweblicher* Störung, die den hyperchlorämischen *Veils* entsprechen sollen. Es soll hier die gleiche Austauschstörung zwischen Blut und Geweben bestehen, wie zwischen Blut und Nieren.

In ähnlicher Weise wie *E. Meyer* betonen *Bauer* und *Aschner* u. a. die renale Störung beim Diabetes insipidus; nach *Lichtwitz* soll es sich dabei vorwiegend um eine Partialstörung der Chloridkonzentration handeln.

Gewebsstörungen sind von beiden Einteilungsprinzipien berücksichtigt. Die Differenz liegt in dem Problem, ob in allen Diabetes insipidus-Fällen eine primär renale Störung vorhanden ist. Bei der Wichtigkeit dieser Frage für die Analyse der klinischen Grundstörung und Erscheinungsform muß in möglichster Kürze darauf eingegangen werden.

Für das Bestehen einer renalen Konzentrationsstörung sind folgende Tatsachen angeführt worden:

1. Die niedrige Gesamt- und Chloridkonzentration des Harns,
die auch im Durstversuch nicht die des Blutserums erreicht (*E. Meyer-Bisch, Lichtwitz-Wagner*). Dem ist entgegenzuhalten, daß die niedrige Harnkonzentration durchaus als sekundäre Folge einer primären Polyurie betrachtet werden kann (*Finkelnburg, Forschbach* und *Weber* und viele andere Autoren). Die Polyurie ist oft trotz wechselnder NaCl-Ausscheidung konstant (*Grote*), kann also von letzterer nicht abhängig sein. Auch haben zahlreiche Beobachtungen gezeigt, daß bei geeigneten Prüfungsmethoden eine renale Konzentrationsfähigkeit oder -schwäche durchaus nicht immer nachweisbar ist (*Finkelnburg, Forschbach* und *Weber, Kleeblatt, R. Bauer*): Führt man einem Diabetes insipidus-Kranken bei mäßigem Durst größere NaCl-Mengen zu, so steigt die

Harnkonzentration deutlich an (*E. Meyer, Hecht*). Gerade in den hypochlorämischen Fällen, die *E. Meyer* als rein renale Störung auffaßt, konnten *Veil* und *Klein* oft eine vorzügliche NaCl-Konzentrationsfähigkeit feststellen.

Das Anhalten der Polyurie und sekundären niedrigen Harnkonzentration im Durstversuch läßt sich — soweit es nicht, wie in den hyperchlorämischen Fällen, eine Folge der mangelhaften Wasserbindungsfähigkeit von Geweben und Blut ist — durch die Gewöhnung der Niere an die vermehrte Wasserausscheidung durchaus erklären. *Veils* und *Reguiers* Selbstversuche mit länger dauernder Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen haben uns gezeigt, daß nach Aufhören der abundanten Wasserzufuhr die Polyurie weiter fortbestehen und sogar zu Eindickungserscheinungen im Blut führen kann. *Krehl* und *J. Bauer* haben mit Recht die Unmöglichkeit einer praktischen Unterscheidung zwischen renaler Konzentrationsschwäche und primärer Polyurie daraus gefolgert; denn eine Störung bedingt die andere. Der Ausfall des Durstversuchs dagegen spricht bei genauerem Zusehen oft *gegen* eine Nierenstörung: Trotz der Bluteindickung infolge des Durstes steigt der Kochsalzspiegel des Serums nicht an. *E. Meyers* Erklärung dieses Phänomens durch *Einstrom hypotonischer Flüssigkeit* aus den Geweben ins Blut erscheint im Hinblick auf die vorhandene *Bluteindickung* nicht wahrscheinlich; den Tatsachen mehr gerecht wird die Annahme einer weiter ungehindert guten NaCl-Ausscheidung durch die Nieren, die ein Ansteigen des Kochsalzspiegels im Serum nicht zustande kommen läßt. Diese Auslegung ist um so berechtigter, als die absolute NaCl-Ausscheidung durch den Durstversuch nicht im mindesten beeinträchtigt wird (vgl. Fall 1). *E. Meyers* Theorie, die in manchen Diabetes insipidus-Fällen eine kombinierte analoge Austauschstörung zwischen Blut, Geweben und Nieren annimmt und sich dabei auf seine oben zitierte Hypothese stützt, erscheint unwahrscheinlich.

2. *Die absolute Hypochlorurie.*

Aber gerade diese findet sich meist bei der *hyperchlorämischen* Form der Wasserharnruhr, nicht bei der *hypochlorämischen*, die *E. Meyer* mit seiner rein renalen gleichstellt. Bei letzterer besteht Normo- oder gewöhnlich sogar Hyperchlorurie. Auf die Ausscheidung von NaCl-Zulagen dagegen darf man zur Beurteilung einer renalen Störung nicht allzuviel geben, da sie viel zu sehr von geweblichen Faktoren und von der vorausgegangenen Ernährung und Wasserzufuhr abhängig ist. Gerade große Flüssigkeitsumsätze können durch Auswaschung des Körpers zu einer Salzarmut mit konsekutiver Retention von NaCl-Zulagen führen (*Veil*).

3. Die Hemmung der Diabetes insipidus-Polyurie durch Novasurol, die *J. Bauer* durch Steigerung der renalen NaCl-Konzentrationsfähigkeit erklären will.

Abgesehen davon, daß die Novasurolwirkung durch Beeinflussung der Gewebe zustande kommt (*Molitor* und *Pick*), hatten die Patienten von *Bauer* nach der Injektion Temperatursteigerungen bis 39°. Die Diuresehemmung läßt sich in diesen Fällen also völlig durch die bekannte wasserretinierende Wirkung des Fiebers (*Leyden*) erklären.

4. Das Fehlen der Pituitrin-Reaktion

in den hypochlorämischen (= *Meyers* rein renalen) Fällen von Diabetes insipidus. Die Gewebswirkung dieses Präparats ist zwar von zahlreichen Autoren (*E. Meyer* und *R. Meyer-Bisch*, *Molitor* und *Pick*, *Brunn*, *Saxl*, *Donath*, *Jungmann* und *Bernhardt* u. a.) festgestellt, ebenso aber auch die Tatsache, daß es primär nur auf das Wasserbindungsvermögen der Gewebe, nicht aber auf den NaCl-Haushalt wirkt (*Veil*, *F. Müller*, *Frey* und *Kumpiess*, *Brunn*, *Leschke*, *Stehle* und *Bourne*, *Umber*, *Solari* u. a.). Man ist darum nicht berechtigt, aus dem Faktum einer fehlenden Pituitrin-Reaktion eine gewebliche Störung *ganz* auszuschließen und eine renale anzunehmen; die Störung kann eben auch durch andere Vorgänge als eine verminderte Wasserbindung zustande gekommen sein. Hingegen spricht die Erfahrung, daß durch Pituitrin bei *manchen* hyperchlorämischen Diabetes insipidus-Patienten *alle* Krankheitserscheinungen beseitigt werden können, für eine *rein gewebliche* — nicht mit renaler Störung kombinierte — Entstehung dieser Fälle.

5. Die Abhängigkeit der Polyurie von dem Salzgehalt der Nahrung.

In den hypochlorämischen (angeblich „rein renalen") Fällen ist diese Abhängigkeit meist nicht vorhanden (vgl. Fall 1). Bei den — meist hyperchlorämischen — Patienten jedoch, bei denen sie vorhanden ist, läßt sich die Polyurie aber auch durch völliges Fehlen des Nahrungssalzes nicht unterdrücken (*Leschke*, *Allen* und *Sherill*). Außerdem setzt die Steigerung der Harnflut nach NaCl-Zufuhr in diesen Fällen zeitlich *früher* ein als die erhöhte NaCl-Ausscheidung (*Finkelnburg*, *Forschbach* und *Weber*); die gesteigerte Polyurie kann also nicht zu vermehrter NaCl-Ausscheidung infolge renaler Konzentrationsschwäche erforderlich sein. Diese naheliegende teleologische Betrachtungsweise muß aus den oben erwähnten Gründen abgelehnt werden.

Der Vorgang ist vielmehr komplizierter:

Wie wir wissen, kommt es beim normalen Menschen im Anschluß an eine einmalige größere NaCl-Zufuhr zu einer Blutverdünnung infolge Einströmens von Gewebsflüssigkeit ins Blut (physiologische Kochsalz-

reaktion *Veils*). Der Kochsalzspiegel des Bluts steigt dabei wenig oder gar nicht an. Beim schweren Diabetes insipidus dagegen, dessen Gewebe infolge herabgesetzter Wasserbindungsfähigkeit ausgetrocknet ist, kann dieser Flüssigkeitseinstrom ins Blut nicht stattfinden. *E. Meyer* und *R. Meyer-Bisch* konnten das bei ihren Patienten durch Aderlässe, die normalerweise ebenfalls die Gewebe zur Wasserabgabe ins Blut veranlassen, beweisen. Bekommt nun so ein Kranker eine größere NaCl-Menge zugeführt, so steigt, da ein Wassereinstrom aus den Geweben nicht möglich ist, der Kochsalzspiegel im Serum an (*E. Meyer* und *R. Meyer-Bisch*, pathologische Kochsalzreaktion *Veils*). Diese erhöhte NaCl-Konzentration des Blutes erzeugt erhöhten Durst (*E. Meyer*, *Veil*, *Leschke*), führt zu vermehrter Wasseraufnahme per os und infolge dieser zur Vermehrung der Harnmenge. So lautet wohl die wahrscheinlichste Erklärung des so einfach scheinenden Vorgangs. Es geht daraus hervor, daß das Zustandekommen einer physiologischen oder pathologischen Kochsalzreaktion und die Beeinflussung der Polyurie durch den Salzgehalt der Kost vom Wasserbestand und -bindungsvermögen der Gewebe abhängig ist, nicht aber von der renalen Konzentrationsfähigkeit.

Gegen das Bestehen einer Nierenfunktionsstörung spricht auch die *Hypochlorämie*; wäre die renale Ausscheidung des Kochsalzes erschwert, müßte eine Hyperchlorämie die Folge sein (*Veil*).

Auch die *Lichtwitz-Wagner*schen Fälle von latentem Diabetes insipidus, die am eindeutigsten für eine Nierenstörung zu sprechen scheinen, wiesen solche Veränderungen des Serumkochsalzspiegels auf (in einem Falle mit 0,383%! angegeben); sie sind also — besonders mangels genauerer Angaben über den Intermediärstoffwechsel — nicht ohne weiteres beweisend.

Tierversuche sprechen ebenfalls gegen die renale Pathogenese: Der Polyurie auslösende Hirnstich oder die Piqûre im IV. Ventrikel führt auch nach Exstirpation beider Nieren zu Veränderungen des intermediären Stoffwechsels (*Bailey* und *Bremer*, *Houssay* und *Carulla*, *Veil*, *Jungmann* und *Bernhardt*), die als primäres Moment beim Diabetes insipidus anzusprechen sind.

Schließlich sind die stets völlig negativen anatomischen Befunde an den Nieren der Wasserdiabetiker für die Pathogenese dieser Krankheit nicht ohne Belang.

Zusammengefaßt erscheint nach den obigen Ausführungen *E. Meyers* Theorie und Einteilungsprinzip des Diabetes insipidus unwahrscheinlich. Eine renale Pathogenese läßt sich für die Mehrzahl der Fälle ablehnen; womit nicht bestritten sein soll, daß in einzelnen Fällen die

Funktion der Niere — vielleicht in ihrer Eigenschaft als Gewebsbestandteil — gelitten haben mag.

Im allgemeinen ist die renale Konzentrationsschwäche aber nur ein — wenn auch *wichtiges* — *Symptom* des echten Diabetes insipidus, *nicht seine Grundstörung;* diese liegt vielmehr in Veränderungen des gesamten geweblichen Wasser- und Salzstoffwechsels.

Die *Veil*sche Theorie und Einteilung kommt dem Wesen des Diabetes insipidus näher, aber auch sie erfaßt es letzten Endes nicht. Nur nach dem Verhalten des Blutkochsalzspiegels eine grundsätzliche Trennung zwischen den Fällen vornehmen zu wollen, erscheint nicht angängig. Wir können ihn nicht als primäres führendes Grundsymptom anerkennen. Abgesehen davon, daß die ,,hypochlorämischen" Fälle *Veils* oft normochlorämisch sind (*E. Meyer* und *R. Meyer-Bisch*, *Allen* und *Sherill*, eigener Fall 1) weisen auch Diabetes insipidus-Kranke, die ihrem sonstigen klinischen Verhalten nach zweifellos in die Gruppe der ,,hyperchlorämischen" Fälle gehören, einen normalen NaCl-Gehalt des Serums auf (eigener Fall 3). Ferner können anfangs hypo- oder normochlorämische Fälle ohne Änderung der übrigen Symptome im weiteren Verlauf hyperchlorämisch werden (*Hecht*, eigener Fall 1) und umgekehrt (*E. Meyer* und *R. Meyer-Bisch*). Blutkochsalzveränderungen ohne Diabetes insipidus oder Polyurie kommen andererseits ebenfalls vor (*Jungmann* u. a.). Pituitrinwirkung ist durchaus nicht nur bei hyperchlorämischen Kranken, sondern auch bei hypo- oder normochlorämischen zu finden (*Freund*, *Frank*, *Bauer* und *Aschner*, *Umber*, *Klein*, eigene Fälle 1 und 3). Ein gewisser Schematismus ist dem *Veil*schen Einteilungsprinzip also nicht abzusprechen; es beruht das eben darauf, daß das Verhalten des Blutkochsalzspiegels nicht der primären Störung des einzelnen Diabetes insipidus entspricht, sondern ein sekundäres von noch nicht übersehbaren geweblichen Faktoren abhängiges Moment darstellt.

Worin alle diese primären Gewebsstoffwechselveränderungen bestehen, können wir heute noch nicht sicher sagen. Zu erkennen vermögen wir vorläufig nur die *verminderte* Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe, die vorwiegend das klinische Bild des von *Veil* als ,,hyperchlorämisch" bezeichneten Diabetes insipidus hervorruft. Welche Störungen dagegen der ,,hypochlorämischen" Form zugrunde liegen, ist unklar. Die Kochsalzretention und Diureseverminderung nach Alkalienzufuhr in diesen Fällen läßt eine verminderte NaCl-Bindung im Gewebe vermuten (*Veil*), doch spricht wieder die Abhängigkeit der Kochsalzausscheidung von der Polyurie dafür, daß die Salzstoffwechselstörung nur sekundär ist (*Umber*) und es sich vielleicht um eine primär *vermehrte* Wasserbindung in den Geweben handelt (*Veil*). Letzten Endes laufen die Störungen des Diabetes insipidus also auf kolloidale Zustandsänderungen (vermehrte oder verminderte Quellung) hinaus (*Filossofow* und *Romanenko*).

Will man das primäre pathogenetische Moment in der wechselnden klinischen Erscheinungsform der Wasserharnruhr erfassen, so kann dies nicht durch eine Eingruppierung in ein schematisches System geschehen. Wir müssen vielmehr jeden Fall einzeln daraufhin zu analysieren suchen, ob und welche primäre Störung des Wasser- oder Salzhaushalts vorliegt resp. ob sie sich kombiniert haben.

Die Schwierigkeiten einer solchen Ausdeutung sind in Anbetracht unserer noch sehr geringen Kenntnisse über die Vorgänge und Zusammenhänge im Wasser- und Mineralhaushalt des Körpers sehr groß. Erschwerend wirkt vor allem ihre innige Verknüpfung untereinander, die aus einem abnormen Verhalten beider noch lange nicht schließen läßt, daß beide primär gestört sind. Eine vollkommene Analyse auf Grund unserer unzulänglichen klinischen Untersuchungen, deren Ergebnisse in hohem Maße von individuellen Verschiedenheiten abhängig sind (*Nonnenbruch*, *Siebeck*), wird daher — soweit sie überhaupt erreichbar ist — stets eine große Hypothese bleiben müssen (*Jungmann* und *Bernhardt*).

Immerhin müssen wir wenigstens versuchen, durch genaue Beobachtungen einen Einblick in die beim einzelnen Diabetes insipidus-Fall bestehenden Grundstörungen zu erlangen. Wir können jedenfalls schon feststellen, ob eine verminderte Wasserbindung der Gewebe vorliegt und ob sie die alleinige Störung ist oder nicht.

Die Hilfsmittel zu dieser Analyse seien hier kurz zusammengestellt. Für eine Wasserverarmung und verminderte -bindung im Gewebe beim Diabetes insipidus sprechen: Herabsetzung der Perspiratio insensibilis, hochgradige Bluteindickung im Durstversuch mit entsprechenden klinischen Erscheinungen, die pathologische Kochsalzreaktion *Veils*, Abhängigkeit der Polyurie vom Salzgehalt der Nahrung und schließlich die Reaktion auf Pituitrin. Dieses auf die Wasserbindung der Gewebe wirkende Mittel gibt uns den besten Hinweis: Es soll keine Einteilung des Diabetes insipidus auf Grund seiner Wirksamkeit gemacht werden, wovor besonders *E. P. Pick* warnt; wohl aber können wir aus der Stärke der Reaktion und aus der Vollständigkeit, mit der Pituitrin wieder normale Verhältnisse im Wasser- und Salzhaushalt wenigstens für Stunden herstellt, auf den Anteil der Wasserbindungsverminderung am Gesamtkrankheitsbild des Diabetes insipidus schließen.

VI.

Die Analyse des klinischen Bildes und eine vergleichende Betrachtung mit den Ergebnissen der anatomischen Untersuchung lehrt in den drei von mir beschriebenen Fällen von Diabetes insipidus folgendes:

Fall 1 und 2 verhalten sich untereinander ziemlich ähnlich. Die klinischen Störungen waren zwar verschieden stark, aber grundsätzlich

die gleichen: Beide wiesen *keine* Zeichen von Eintrocknung auf; der Durstversuch wurde gut vertragen, es bestand keine Abhängigkeit der Polyurie von dem Salzgehalt der Nahrung, die Kochsalzreaktion war physiologisch. Pituitrin wurde nur in Fall 1 gegeben und hatte eine zwar deutliche, aber doch geringe Wirkung. Der Rückgang der Kochsalzausscheidung im Harn durch Pituitrin ließ vermuten, daß die Hyperchlorurie in diesem Falle nur sekundäre Folge des gesteigerten Wasserwechsels war. Es liegt also in der niedrigen NaCl-Ausscheidung von Fall 2, der auch eine *geringere* Polyurie hatte, kein grundsätzlicher Unterschied gegenüber der Hyperchlorurie von Fall 1. Eine genauere klinische Analyse von Fall 2 war zwar nicht möglich, doch dürfen wir wohl aus seinem sonst dem Fall 1 gleichenden klinischen und anatomischen Befund Analogieschlüsse ziehen. Bei beiden Fällen war jedenfalls *keine wesentliche Verminderung der Wasserbindung* in den Geweben vorhanden und in beiden Fällen war der *hypophysäre* Anteil des Hypophysen-Zwischenhirnsystems zerstört, während der hypothalamische keinen wesentlichen pathologischen Befund aufwies.

Fall 3 dagegen unterscheidet sich durch eine *starke* Verminderung der geweblichen Wasserbindung von 1 und 2 (trockene Haut, starke Bluteindickungserscheinungen beim Versuch zu dursten, Abhängigkeit der Polyurie vom Salzgehalt der Nahrung, starke Pituitrinreaktion). Diese verminderte Wasserbindung ist bei ihm vielleicht die einzige, sicher aber die *wesentlichste* Grundstörung. (Durch Pituitrin Wiederherstellung der normalen Verhältnisse: Harnkonzentration bis 1025!)

Anatomisch liegt der Unterschied dieses Falles gegen die beiden anderen in der völligen Zerstörung der *Zwischenhirnzentren*; die sonstigen Hypophysenveränderungen sind in allen 3 Fällen gleich.

Man kann aus diesen Tatsachen den Schluß ziehen, daß die *Zerstörung des Hypothalamus für die verminderte Wasserbindung im Gewebe verantwortlich* zu machen ist; die alleinige Zerstörung von Hypophysenhinter-, -mittellappen und -stiel dagegen scheint das Krankheitsbild hervorzurufen, das bisher als „hypochlorämischer" Diabetes insipidus beschrieben wurde.

Die wenigen Angaben der Literatur über diese klinisch-anatomischen Beziehungen entsprechen den obigen Befunden:

Veil konstatierte, daß der durch luische Meningitis (Schädigung der basalen Hirnzentra?) hervorgerufene Diabetes insipidus meist hyperchlorämisch ist.

E. Meyer, *R. Meyer-Bisch* und *Staemmler* beschrieben einen Fall von vorübergehendem hypochlorämischem Diabetes insipidus ohne Verminderung der geweblichen Wasserbindung; als anatomisches Substrat fand sich ein von der Schädelbasis ausgehendes Sarkom, das anfangs — wie *Staemmler* vermutet, zur Zeit des Diabetes insipidus — nur Hypo-

physenhinter- und -mittellappen zerstört hatte und erst später — zur Zeit des Aufhörens der Wasserharnruhr — den Vorderlappen nekrotisch machte und auf den untersten Teil des Infundibulums übergriff.

Im Tierversuch erzielte *Leschke* durch Zwischenhirnverletzung Oligochlorurie (entsprechend dem „hyperchlorämischen" Diabetes insipidus ?).

Von *Bailey* und *Bremer* durch gleiche Läsion polyurisch gemachte Hunde wiesen alle Zeichen verminderter Wasserbindung der Gewebe auf (Abhängigkeit der Diurese vom Salzgehalt der Nahrung, gute Reaktion auf Pituitrin).

Curtis erhielt durch Zerstörung des Tuber cinereums eine monatelang anhaltende Polyurie mit allen Charakteristica eines hyperchlorämischen Diabetes insipidus.

Jungmann und *Bernhardt* erzielten beim Frosch durch Verletzung des Infundibulums eine isolierte Wasserstoffwechselstörung (Polyurie); bei gleichzeitiger Exstirpation der Pars neuralis hypophyseos trat noch eine Störung des Salzstoffwechsels hinzu (Polyurie und Ödem).

Greving lokalisiert das Zentrum für den Wasserstoffwechsel in dem Nucl. supraopticus.

Trotz aller Vorsicht, mit der diese Angaben zu deuten sind, bestätigen wohl auch sie die Ergebnisse meiner Untersuchungen:

Es bestehen beim Diabetes insipidus anscheinend Gesetzmäßigkeiten zwischen der anatomischen Lokalisation und der klinischen Störung, und zwar scheint der Ausfall der Zwischenhirnzentren einer verminderten Wasserbindungsfähigkeit der Körpergewebe zu entsprechen.

Ob diese an nur kleinem Material *vermuteten* Zusammenhänge sichere *Tatsachen* sind, werden weitere Beobachtungen lehren müssen.

VII. Zusammenfassung.

Die Tatsache, daß Diabetes insipidus sowohl durch Hypophysenhinterlappen- als auch durch Hypothalamus-Läsion entstehen kann, führt zur Annahme eines Hypophysen-Zwischenhirnsystems, das den Wasser- und Salzstoffwechsel des Körpers reguliert. Innerhalb dieses Systems verschieden lokalisierte Störungen können zum Diabetes insipidus führen.

Die klinischen Erscheinungsformen des Diabetes insipidus sind untereinander verschieden; es beruht das auf der komplexen Natur des Krankheitsbildes, das eine Kombination verschiedener Einzelstörungen im Wasser- und Salzhaushalt darstellt.

An Hand dreier Fälle wird versucht, Beziehungen zwischen der anatomischen Lokalisation und dem klinischen Bild des Diabetes insipidus aufzufinden.

Zur Beurteilung der klinischen Grundstörungen ist eine Eingruppierung in die bisher üblichen Einteilungssysteme nicht geeignet; es muß versucht werden, jeden Fall einzeln zu analysieren.

Gesetzmäßigkeiten zwischen Klinik und anatomischem Befund des Diabetes insipidus scheinen in dem Sinne zu bestehen, daß einer Zerstörung der Zwischenhirnzentren eine verminderte Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe entspricht.

Literatur.

Abel, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **35**, Nr. 404. 1924. (Ref. im Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **38**). — *Allen* and *Sherill*, Journ. of metabolic research **3**, Nr. 3. 1923. Ref. im Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **32**. — *Alpern*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **34**. 1923. — *Aschner*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**. 1912; Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 28; Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — *Bab*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 48/50. — *Bailey* and *Bremer*, Arch. of internal med. 1921. — *Bailey*, *Percival* und *Bremer*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **86**, Nr. 16. 1922. — *Bauer, J.*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 23. — *Bauer, J.*, und *Aschner*, Wien. Arch. f. inn. Med. **1**. 1920; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**. 1922; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922; Zentralbl. f. inn. Med. 1924, Nr. 34. — *Bauer, R.*, Wien. Arch. f. inn. Med. **11**. 1925. — *v. Bechterew*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Abt. Physiol. 1905. — *Benario*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 32. — *Berblinger*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. **16**. 1913 und **19**. 1923; Med. Klinik 1924, Nr. 9; Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **76**. 1926; In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. VIII. 1926. — *Beringer* und *György*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 32. — *Biedl*, 34. Kongr. f. inn. Med. 1922. — *Binet*, Presse méd. 1925, S. 876. — *Bremer*, Rev. neurol. **19**, Nr. 6. 1922. — *Brugsch*, *Dresel* und *Lewy*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **21**, 358; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 25. — *Brunn*, Zentralbl. f. inn. Med. 1920, Nr. 39. — *Cajal*, zit. bei *Kary*. — *Camus* und *Roussy*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **75**, 483 u. 628. 1913; Journ. de physiol. et de pathol. gén. **20**, Nr. 4. 1922; Bull. méd. **37**, Nr. 22. 1923. — *Camus*, *Roussy* et *Le Grand*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **86**. 1922; Rev. neurol. **19**, Nr. 6. 1922. — *Cassirer* und *Lewy*, Monatsschr. f. Psychiatrie und Neurol. **54**. 1923. — *Collin*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, Nr. 36. 1924; Rev. franç. d'endocrinologie **3**, Nr. 4. 1924. — *Costa*, zit. bei *Marañon*. — *Curtis*, Arch. of internal med. **34**, Nr. 6. 1924. Ref. im Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **39**. — *Cushing*, Americ. journ. of the med. sciences **139**, 473. 1910. Ref. in der Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **1**. — *Cushing* und *Goetsch*, Americ. journ. of physiol. **27**, 60. 1910. Ref. in Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **2**. — *Dixon*, zit. bei *Trendelenburg*. — *Domagk*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 2. — *Dresel*, In Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. X, 3. Teil. Berlin-Wien 1924. — *Ebstein*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **95**. 1908. — *Eckardt*, Zeitschr. f. Biol. **44**. 1903. — *Edinger*, Arch. f. mikroskop. Anat. **78**. 1911; Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 761. — *Engel*, Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 1909. — *Erdheim*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **33** u. **46**. — *Farini*, Gaz. degli ospedali 1913, Nr. 109. Ref. in Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 45. — *Filossofow* und *Romanenko*, Russkaja klinika **1**. 1924. Ref. im Zentralbl. f. inn. Med. 1925. — *Finkelnburg*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. 1907 und **100**. 1910. — *Fleckseder*, Wien. med. Wochenschr. 1916. — *Foerster*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 24. — *Forschbach* und *Weber*, Zeitschr. f. klin. Med. **73**. 1911. — *Forschbach*, Zeitschr. f. klin.

Med. **77**. 1913. — *Frank*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 9; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 19 u. 20. — *Freund*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 36. — *Frey* und *Kumpiess*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2**. 1913. — *Fromherz*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **100**. 1923. — *Gänsslen* und *Fritz*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 22. — *v. Gierke*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1914. — *Goldzieher*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1913. — *Gournay* et *Le Geand*, Ann. de méd. **18**, Nr. 6. 1925. — *Greving*, 38. Kongr. f. inn. Med. 1926. — *Grote*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**. 1917. — *Hagenbach*, zit. bei *Fleckseder*. — *Hall*, Americ. journ. of the med. sciences **165**. 1923. Ref. im Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **29**. — *v. Hann*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **21**. 1918. — *Hecht*, Zeitschr. f. klin. Med. **90**. 1921. — *Hoppe-Seyler*, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1476 und 1915, Nr. 48. — *Houssay* und *Carulla*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**. 1920. — *Jacoby*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 27. — *Jungmann*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 32; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 31 und 1923, Nr. 1. — *Jungmann* und *Bernhardt*, Zeitschr. f. klin. Med. **99**. 1924. — *Jungmann* und *Meyer*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **73**. 1913. — *Kahler*, Prager med. Wochenschr. 1885, S. 509. *Kary*, — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**. 1924. — *Kyiono*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**. 1925, und **259**. 1926. — *Kleeblatt*, Med. Klinik 1915, Nr. 33. — *Klein*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 37. — *Kraus, E. J.*, In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. VIII. 1926. — *Krehl*, Pathologische Physiologie. Leipzig 1920. — *Leschke*, Zeitschr. f. klin. Med. **87**. 1919; Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 35. — *Lewy*, Berliner Med. Ges., Sitzung v. 15. XI. 1922. — *v. Leyden*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **5**. 1869, und **7**. 1870. — *Lhermitte*, Gaz. des hôp. civ. et milit. **95**. 1922. Ref. in Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24; Rev. neurol. **19**. 1922; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **86**. 1922; Ann. de méd. **11**. 1922. — *Lichtwitz*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **65**. 1911; Klin. Wochenschr. 1922, S. 397 u. S. 1877. — *Lichtwitz* und *Stromeyer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**. 1914. — *Luzzato*, zit. bei *Marañon*. — *Magnus* und *Schäfer*, Journ. of physiol. **27**. 1901. — *Marañon*, Endokrinology **5**. 1921; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **151**. 1926. — *Marañon* und *Pintos*, Nouvelle Iconographie de la Salpetrière 1916, Nr. 28. — *v. Meyenburg*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1916. — *Meyer, E.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**. 1905; Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 1912; Diabetes insipidus, im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. XVII. Berlin 1926; Diabetes insipidus, in Mohr-Staehelins Handbuch der inneren Medizin. Berlin 1926. — *Meyer, E.*, und *R. Meyer-Bisch*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**. 1921; Zeitschr. f. klin. Med. **96**. 1923; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 40 und 1925, Nr. 13. — *Meyer-Bisch, R.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 20, 22, 23. — *Molitor* und *Pick*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 17; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **97**. 1923, sowie **101**. 1924, u. **107**. 1925; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 49. — *Motzfeldt*, Norsk magaz. f. laegevidenskaben **85**, Beiheft 9. 1924. Ref. im Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **38**. — *Müller, F.*, zit. bei *Veil*. — *Müller, L. R.*, und *Greving*, Med. Klinik 1925, Nr. 16/17. — *Nakamura*, Transact. of the Japan. pathol. soc., Tokyo **12**. 1922. Ref. im Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **32**. — *Neubürger*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 1. — *Nonne*, Syphilis und Nervensystem. — *Nonnenbruch*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **89**. 1921. — *Oehme, M.*, und *C.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**. 1918. — *Oehme, C.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **9**. 1919; Med. Klinik 1919, Nr. 35. — *Oppenheim*, Die syphilitischen Erkrankungen des Gehirns. Wien 1903. — *Piney* und *Coates*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **27**. 1924. Ref. im Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **35**. — *Plaut*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 31. — *Pohle*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**. 1920. — *Regnier*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **18**. 1916. — *Reichardt*, Arb. a. d. psych. Klinik

zu Würzburg. Jena 1908. — *Römer*, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2755; Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 3 und 1914, S. 108. — *Saxl* und *Donath*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 39. — *Schäfer*, Berner Universitätsschriften 1911, H. 3. — *Schürmeyer*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 49. — *Schwenkenbecher*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 50. — *Siebeck*, Physiologie des Wasserhaushalts, im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 17. Berlin 1926. — *Signorelli*, Arch. di pathol. e clin. med. 1923. Ref. im Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **28**. — *Simmonds*, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 127 und 1914, Nr. 4 sowie 1918, S. 441; Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 7 und 1916, Nr. 7; Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. **17**. 1914; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217**. 1914. — *Socin*, Zeitschr. f. klin. Med. **78**. 1913. — *Staemmler*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 40. — *Stehle* and *Bourne*, Journ. of physiol. **60**. 1925. — *Steiger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40. — *Stendell*, Arch. f. mikroskop. Anat. **82**. 1913. — *Sternberg*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**. 1921. — *Strauss*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1302. — *Strubell*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**. 1899. — *Tallquist*, Zeitschr. f. klin. Med. **49**. 1903. — *Tölken*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **24**. 1912. — *Trendelenburg*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 18. — *Ucko*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**. 1923. — *Umber*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 679; Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 13/14; Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. III. Aufl. Berlin-Wien 1925. — *Veil*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**. 1916, und **149**. 1925; Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **102**. 1916; Biochem. Zeitschr. **91**. 1918; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**. 1920; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**. 1923. — *v. d. Velden*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2083. — *Villa*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 1949. — *Vinci*, Zentralbl. f. Physiol. **34**, 268. — *Wagner*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 444. — *Weil, A.* sen., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **95**. 1883. — *Weil, A.* jun., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**. 1908. — *Zondek*, Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1923.

(Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Zürich. — Direktor: Prof. Dr. *W. Löffler.*)

Das Verhalten des Blutzuckers bei Diabetikern, nach Zufuhr verschiedener Kohlehydratträger per os, ohne und mit Insulin.

Von
Herbert Mauerhofer.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Dezember 1926.)

Die Haferfrage wieder aufzugreifen, bot besonderes Interesse, nachdem *Collip*[1]) der Nachweis von *Glucokininen* gelungen war. Diesen Namen legte er den neuen, aus Pflanzen herstellbaren Substanzen bei, die, *parenteral* einverleibt, eine blutzuckerherabsetzende Wirkung entfalten. Es handelte sich bei seinen Arbeiten um pflanzliche Extrakte verschiedensten Ursprungs, wie Lattich, Zwiebel, Hefe, Gräser. Mit Glucokinin konnte ein pankreasloser Hund 66 Tage am Leben erhalten werden. *Glaser* und *Wittner*[2]) fanden in neueren Arbeiten, daß sich aus allen derartige Stoffe enthaltenden Pflanzen Oxydationsfermente isolieren lassen und nehmen an, daß „der biologische Fermentfaktor" eine bedeutende Rolle spielt. Im Insulin konnten ebenfalls Oxydationsfermente nachgewiesen werden, und zwar in Form von Peroxydasen und Aldehydasen. Da bestimmten Oxydasen eine bedeutende Hemmung der Diastasewirkung auf die Stärke nachgesagt wird, so wäre damit ein Anhaltspunkt gegeben für die Auffassung, daß durch dieselben die Zuckermobilisierung in der Leber gehemmt, bzw. der Glykogenaufbau gefördert wird. Andererseits sind Enzyme befähigt, durch ihre (katalytische) Wirkung Energien zur Verwertung in den Geweben frei zu machen, Protoplasmagifte zu zerstören und Ermüdungsstoffe und Bakterien zu beeinflussen. Ob diese „Fermente" im Insulin und in den pflanzlichen Substanzen das allein wirksame Prinzip sind, ist noch sehr ungewiß. In diesem Zusammenhange stellte sich erneut die alte Frage nach der *Sonderstellung des Hafers* in der Diabetestherapie. Da es bis anhin noch nicht gelungen ist, das Insulin vom Darme aus zur Resorption zu bringen, wäre es von Interesse,

wenn im Hafer ein insulinartiges Prinzip vorhanden wäre, welches nicht zu den Enzymen gehörte, welche ja bekanntlich die Darmwand nicht passieren.

Folgende Fragestellungen sollten für unsere Untersuchungen, die alle an Diabetikern gemacht wurden, wegleitend werden:

1. Läßt sich ein blutzuckerherabsetzendes Prinzip im Hafer oder andern Kohlehydratträgern nachweisen?

2. Wie verhalten sich verschiedene Kohlehydratträger zueinander in bezug auf den Blutzucker?

3. Welchen Einfluß haben Zusätze von Eiweiß zu den Kohlehydratgaben?

4. Welches ist die Wirkung von zweimaliger aufeinanderfolgender Kohlehydratzufuhr?

5. Wie verhält sich der Harnzucker bei diesen Untersuchungen?

Mit dem Jahre 1903 erscheint durch die Veröffentlichung *von Noordens* in der Berliner klinischen Wochenschrift zum erstenmal in der Literatur des Diabetes der Begriff der Kohlehydratkur in der Formulierung, wie er sich bis auf die Gegenwart erhalten hat: Gruppen von 3 bis höchstens 4 Tagen mit Amylaceenkost, eingerahmt von Schontagen. Die Gesamtdauer der Kur erstreckt sich durchschnittlich auf 7 Tage; wenn als nötig erachtet, werden 2 oder 3, selten mehr, solcher Perioden aufeinanderfolgend verordnet. Der Wiederaufbau anderer Kost erfolgt stets über Gemüsetage. Als Kohlehydratträger für die Kohlehydratkur empfahl *von Norden* Hafer, dessen günstige Wirkung anfänglich an eine spezifische Wirkung denken ließ. Schon sehr frühzeitig ließen aber von ihm mit *E. Lampé*[3]) ausgeführte vergleichende Untersuchungen mit anderen Amylaceen erkennen, daß die Annahme einer wahrhaft spezifischen Wirkung des Hafers aufgegeben werden müsse zugunsten einer gewissen, in vielen Fällen nicht zu verleugnenden Überlegenheit des Hafers über andere Kohlehydratträger. Am Wiesbadener Kongreß 1921[4]) äußerte sich *v. Noorden* in dieser Frage in demselben Sinne. Ebenfalls zu Ergebnissen, die zugunsten des Hafers ausfielen, gelangten *Lampé*[5]) und *Magnus-Levy*[6]). Einem Erklärungsversuch der Wirkung der Kohlehydratkuren und speziell des Hafers stehen theoretisch nach *v. Noorden*[7]) folgende Möglichkeiten offen:

a) In bezug auf die Kohlehydratkur im allgemeinen.

Einerseits können die Schontage einen Zuwachs neuer Kräfte in der Leber bedingen und andererseits mag die Armut an Eiweiß, speziell an animalischem, durch Wegfall von Reizen, fördernd auf den Kohlehydratstoffwechsel wirken.

b) Bezüglich der besonders vorteilhaften Wirkung des Hafers:

Klotz[8]) nimmt an, daß das Hafermehl von den Darmbakterien leichter angegriffen werde und über den Zucker hinaus zu Kohle-

hydratsäuren abgebaut und in dieser Form von den Geweben des Diabetikers noch zum Teil oxydiert werde, während dies nicht der Fall sei bei Weizenmehl, das als Zucker resorbiert werde, den hepatischen Weg gehe und infolge der mangelhaften Glykogenese zur Überschwemmung des Blutes mit Zucker führe. *Rosenfeld* und *Magnus-Levy*[6]) vertreten die Ansicht, daß das Hafermehl im Darm rascher als Weizenmehl zu Glykose abgebaut werde, die konsekutive Zuckerüberschwemmung des Blutes mangels Glykogenbildung die Oxydation auf den anhepatischen Weg dränge. *Lang*[9]) und *Klotz*[8]) wiesen Unterschiede nach im Verhalten der Haferstärke gegenüber andern Mehlarten beim Einwirken amylolytischer und glykolytischer Fermente.

Barenscheen[10]), der während der Hafermehltage gesteigerte Blutzuckerwerte bei relativ geringer Zuckerausscheidung fand, spricht von einer Dichtung des Nierenfilters. Mit seinen stehen aber die Befunde von *Blum*[11]), *Schirokauer*[12]) und *N. Roth*[13]) in Widerspruch, welche verminderte oder nur anfangs erhöhte (*N. Roth*) Blutzuckerwerte feststellten.

Als eine weitere Erklärungsmöglichkeit wird von *v. Noorden* das Vorhandensein von Begleitstoffen der Haferstärke (gegen deren Sonderstellung biochemische Gründe sprechen), wahrscheinlich in Form von Stickstoffsubstanzen, in Betracht gezogen, womit *v. Noorden* das Problem der Glucokinine streifte. Je nach der Gruppierung dieser Stoffe in den Nahrungsmitteln wäre ihr Einfluß auf den Glykogenabbau bald ein fördernder, bald ein hemmender. Die Mischung verschiedener Kohlehydratträger kann deshalb ungünstig wirken, weil die erregenden Eigenschaften der Begleitstoffe sich nicht nur addieren, sondern vielleicht sogar multiplizieren. Die Art und Weise der Wirkung letzterer ist möglicherweise eine katalytische. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Befunde von *Baumgarten* und *Grund*[14]), welche glauben, daß die Haferstärke nicht besser wirke als die Weizenstärke, wohl aber das natürliche Hafermehl der Haferstärke überlegen sei.

Den Vertretern der Anschauung, daß der Hafer in der Reihe der Amylaceen eine Sonderstellung einnehme, stehen diejenigen Autoren gegenüber, die die günstige Wirkung der Kohlehydratkuren nur in der sinngemäßen Verabfolgung von Kohlehydraten sehen, ungeachtet deren Verschiedenartigkeit. So gelangte *Blum*[11]) in einer Reihe von Versuchen zu dem Resultat, daß bei entsprechender Vorbereitung durch strenge bzw. Gemüsekost mit Weizenmehl ebenso gute Erfolge erzielt werden können wie mit Hafermehl. *Petersen*[15]) berichtet über günstige Ergebnisse bei Kuren mit Grieß und Makkaroni. *Rolly*[16]) und *Roth*[17]) betonen, daß die Art des Mehles für den Erfolg der Kur irrelevant sei. *Strauß*[19]) sieht einen weiteren vorteilhaften Faktor in

der schlechteren Resorption der Mehlarten in Form von Buttersuppen. Zu ähnlichen Schlüssen gelangt *Roth*[18]) in einer späteren Veröffentlichung. Auch *Falta*[20]) vertritt die Gleichwertigkeit der einzelnen Mehlfrüchtearten. Davon ausgehend gelangte er zu seinen Mehlfrüchtekuren. Das neue gegenüber den *v. Noorden*schen Kohlehydratkuren liegt in folgenden Punkten: 1. in der Anwendung von Gemischen von Mehlfrüchten, wovon *v. Noorden* aus weiter oben angeführten Gründen ganz entschieden abgeraten hatte und 2. in langen Folgen von Kohlehydratkuren. Die theoretischen Grundlagen der Mehlfrüchtebehandlung formuliert *Falta* dahin, daß die bei ihr erzielte bessere Assimilation von Kohlehydrat ausschließlich auf der hochgradigen Beschränkung der Eiweißzufuhr beruht.

Daß in der Diskussion der verschiedenen Standpunkte das Verhalten des Blutzuckers, welches im Verein mit dem Harnzucker den besten Einblick in den intermediären Kohlehydratstoffwechsel bietet, eine wichtige Rolle spielte, ist naheliegend. Erst die Ausarbeitung der Mikromethode durch *J. Bang*[21]) 1913 brachte aber die technische Möglichkeit, diesem Postulat in vollem Umfange nachzukommen. Sie gestattete, bei der geringen Blutentnahme von nur ca. 100 mg ausgiebige Serienuntersuchungen mit sehr kurzen Intervallen. Aus diesem Grunde finden wir in der Literatur vor 1913 relativ spärlich Blutzuckeruntersuchungen, die, abgesehen von den wenigen, von längeren Pausen unterbrochenen Bestimmungen noch das unsichere Moment der Aderlaß-Hyperglykämie enthalten. Die nicht bestreitbaren genaueren Resultate der Makromethoden werden durch deren Nachteile überkompensiert.

In die Zeit vor 1913 fallen die Untersuchungen von *Roth*[17]), *Schirokauer*[12]), *Rolly*[16]), welche Autoren durchweg Gleichartigkeit der Erhöhung des Blutzuckerspiegels nach Zufuhr verschiedener Kohlehydrate konstatierten.

Die erste größere Arbeit, in welcher Blutzuckerbestimmungen bei Kohlehydratkuren nach dem *Bang*schen Mikroverfahren gemacht wurden, findet sich bei *Menke*[22]). Da diese sich in derselben Richtung wie unsere Arbeit bewegt, sei hier auf die grundsätzliche Verschiedenheit in der Versuchsanordnung etwas näher eingegangen.

Menke führte die Blutzuckeruntersuchungen an den Kohlehydrattagen stündlich, an den eingeschalteten Gemüsetagen zweistündlich aus. Die Kohlehydratmahlzeiten wurden täglich 4 mal, um 9 Uhr, 12 Uhr, 4 Uhr, 6 Uhr, verabfolgt, in Form von Suppen mit Butter. An den einzelnen Tagen blieb sich die Calorienmenge gleich. Daneben wurden Eier gegeben. Wie viele solcher zu der Kohlehydratkost addiert werden müssen, wie hoch die Gesamtcalorienzahl war, über die quantitative Zusammensetzung der Nahrung und insbesondere

über das Verhältnis der Butter zu den Kohlehydraten, finden sich keine Angaben. Ebenfalls fehlen solche, die über den Stickstoffwechsel Aufklärung geben könnten. Es muß also von vornherein Verzicht geleistet werden auf ein Kriterium für die Bedeutung der Quantität in diesen Versuchen. Außerdem geht aus dieser Versuchsanordnung hervor, daß die erhaltene Blutzuckerkurve eine Resultante von superponierten, an und für sich ganz verschiedenen Kurven darstellen muß. Denn bei den hohen Einzelgaben an Kohlehydraten, zu denen noch ein auf alle Fälle erhebliches Quantum Butter, eventuell sogar Eiweiß kommt, kann sich die Kurve bei Diabetikern 3 Stunden nach der ersten und auch in 4 Stunden nach der zweiten Angabe nicht ausschwingen.

Im Gegensatze dazu verwendeten wir kleinere, genau abgewogene Kohlehydratmengen und wählten die Versuchsdauer so, daß man einen Überblick über den gesamten Verlauf der Kurve gewinnen konnte. Ebenso genau bestimmt wurden Zusätze von Butter oder Eiweiß. Die Versuchsmahlzeit wurde meist, nach einem genügenden Zeitintervall, ein zweites Mal gegeben, um daraus eine eventuelle Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch die erste Mahlzeit ersehen zu können. Aus den angeführten Gründen erübrigt sich ein Vergleich der Resultate *Menkes* mit den unsrigen. Die Veröffentlichungen von *Roth* 1918 und 1921, die wir schon an anderer Stelle aufgeführt haben, berühren sich mit unserer Fragestellung zu wenig, als daß wir auf sie in diesem Zusammenhang noch näher einzugehen brauchten.

Experimenteller Teil.

A. Methodik.

Ernährung. Es wurde unterschieden zwischen drei verschiedenen Kostformen: Versuchstag, Gemüsetag und strenge Kost. Bei allen drei Formen wurde darauf gesehen, daß möglichst die gleiche Calorienzahl pro Tag erreicht wurde, die natürlich von Patient zu Patient verschieden hoch ausfiel. Daß sich trotzdem Schwankungen bei der letzteren an den verschiedenen Tagen einstellten, war nicht zu vermeiden, mit Rücksicht auf die Labilität des Appetits bei den Patienten und auf die zum Teil Schwierigkeiten bereitende große Fettzufuhr. Der Versuchstag war eigentlich nichts anderes als ein Tag mit strenger Kost, bei dem auf Kosten von Eiweiß und Fett die für den Versuch notwendige Kohlehydratquantität eingefügt wurde. In der qualitativen Zusammensetzung dieser Diätformen hielten wir uns ganz an die von *Falta* in seinem Buch „Die Mehlfrüchtekur bei Diabetes mellitus“ beschriebenen.

Beispiel: Patient Herr P. V.

	Versuchstag	Gemüsetag	Strenge Kost g
Butter	150	100	75
Speck	—	80	80
Rahm	200	300	300
Eier	3	4	4
Fleisch	250	—	250
Käse (mittelfett)	50	—	50
Gemüse	300	600	300
Luftbrot	30	30	30
Kraftsuppe	600	600	600
Wein	400	400	400
Kohlehydrat (z. B. Hafermehl)	50	—	—
Gesamtcalorienzahl	2853	2830	2890

Bei der Anordnung der Reihenfolge dieser Tage wurde streng darauf gesehen, daß jedes Mal dem Versuchstag ein Gemüsetag vorausging, um beim Versuch den Organismus in einer möglichst wenig durch Eiweiß oder Kohlehydrate belasteten Stoffwechsellage anzutreffen. Die Tage mit strenger Kost ließen sich dann zwanglos neben jenen einfügen. Als Ganzes genommen bildeten diese Tage einen Zyklus, der sich der Dauerkostform *v. Noordens* näherte. Eine vorteilhafte Einwirkung auf die Stoffwechsellage ließ sich auch in jedem einzelnen Falle unschwer nachweisen. Von jedem einzelnen Tage wurde an Hand der Kosttabellen von *Schall* und *Heisler* (Nahrungsmitteltabelle 1912), das genaue Quantum von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten ermittelt und auf Kurve 12—15 zusammen mit der Zuckerausscheidung graphisch dargestellt.

Die *Versuche* wurden stets auf den frühen Morgen verlegt. Die Versuchsdauer bewegte sich zwischen $4^1/_2$—$8^1/_4$ Stunden; in den meisten Fällen betrug sie 7 Stunden. Die 4 Patienten, an welchen die Versuche unternommen wurden, befanden sich außer Bett, es wurde aber darauf geachtet, daß sie die ganze Zeit über möglichste Körperruhe bewahrten. Die beständige Beobachtung während der Versuche schloß jeden Diätfehler aus. Das Weitere über die einzelnen Versuche ist aus den Tabellen ersichtlich.

Die Blutentnahmen erfolgten während der größten Kurvenschwankung halbstündlich, nachher stündlich. Die Blutzuckerbestimmungen wurden nach der Methode *Bang* (alte Methode) ausgeführt und stellen alles gut übereinstimmende Doppelwerte dar.

Den Urin untersuchten wir in drei Portionen, zwei Tagesportionen von 6—12 und 12—18 Uhr, eine Nachtportion von 18—6 Uhr. Von jeder Portion wurde Menge, spezifisches Gewicht, der Zuckergehalt

(polarimetrisch), Aceton und Acetessigsäure qualitativ bestimmt. Jeden zweiten Tag wurden quantitative Werte des Acetons (+ Acetessigsäure) nach *Messinger* und des Harnstickstoffs nach *Kjeldahl* ermittelt, um einen Überblick über den Stickstoffstoffwechsel zu gewinnen (siehe Tab. 2).

B. Versuche.

Nachfolgend seien die einzelnen Versuche beschrieben. Zum Zwecke der bessern Vergleichbarkeit wurden meist verschiedene Kurven gleichzeitig auf einer Tabelle eingezeichnet. Wo zwischen den Nüchternwerten der verschiedenen Versuche nur eine geringe Differenz bestand, verlegten wir die Nüchternwerte einige Male auf eine gemeinsame Null-Linie.

Den Versuchen an Fall 1 sei dessen Krankengeschichte auszugsweise vorausgeschickt.

Patient Herr P. V., 55 Jahre, Italiener, Maurer.

Keine Heredität. 1918 Grippe. Ungefähr seit Beginn des Jahres 1922 sehr starker Durst, der den Patienten zwingt, täglich zwischen 8 und 10 l zu trinken. Am 13. XI. 1922 wird in der Zürcher Medizinischen Poliklinik Diabetes mellitus diagnostiziert. Zu jener Zeit bei Beschränkung der Kohlehydrate 219 g Zucker täglich, Blutzucker 0,195. Kein Aceton, keine Acetessigsäure im Urin. Blutdruck bei suffizientem Herzen 130 mm Hg maximal und 75 mm Hg minimal. Es bestand keine Herzhypertrophie. Der Urin enthielt Spuren von Eiweiß. Seit Juli 1923 Zunahme der Sehstörungen auf beiden Augen, besonders rechts, wieder Kribbeln in Fingern und Zehen, Schmerzen in den Oberschenkeln. Durst nicht besonders stark. 3. VIII. 1923 Aufnahme auf die stationäre Abteilung der Poliklinik. Leicht erhöhte Temperaturen, Zuckerausscheidung pro Tag 49 g bei 25 g Brot (3. VIII.). Aceton positiv, Acetonessigsäure negativ. Eiweiß beständig Spuren. Blutzucker N.W. 0,221 (8. VIII.). Tbc. pulm.

Kurve 1 (reduziert). Herr P. V.

———— Versuch 3. 48 g Maizena und 30 g Butter. Beginn 7 Uhr 20 Min. N.W. 0,173.
– – – – Versuch 5. 52 g Mais. Beginn 6 Uhr 40 Min. N.W. 0,156.

Kurve 1. Versuch 3 und 5. Es werden in Kohlehydraten äquivalente Mengen von Mais und Maizena verabfolgt. In Versuch 3 ist die Butterwirkung im Sinne einer Verzögerung des Kurvenablaufs sehr ausgesprochen.

Kurve 2. Pat. Herr P. V.

– – – –	Versuch 2.	50 g Hafermehl ohne Butter.	Beginn 7 Uhr 20 Min.	N.W. 0,221.
- - - - - -	Versuch 4.	2 mal 50 g Hafermehl ohne Butter.	Beginn 6 Uhr 45 Min.	N.W. 0,172.
————	Versuch 7.	2 mal 50 g Hafermehl ohne Butter.	Beginn 7 Uhr 40 Min.	N.W. 0,169.

Kurve 2. Versuch 2, 4 und 7. Hafermehl ohne Butter. Nach der zweiten Portion Hafermehl liegt in beiden Fällen das zweite Maximum höher. Im Versuch 7 wird das Maximum erst nach 2 Stunden erreicht. Auffallend ist auch der Abfall der Kurve nach der zweiten Portion.

Kurve 3. Pat. Herr P. V.

- - - - - -	Versuch 7.	2 mal 50 g Hafermehl.	Beginn 7 Uhr 40 Min.	N.W. 0,169.
————	Versuch 6.	2 mal 52 g Gerstenmehl ohne Iloglandol.	Beginn 6 Uhr 45 Min.	N.W. 0,157.
– – – –	Versuch 8.	2 mal 52 g Gerstenmehl mit Ilogl. (20 E).	Beginn 5 Uhr 45 Min.	N.W. 0,167.

Kurve 3. Versuch 6, 7 und 8. Hafermehl, Gerstenmehl mit und ohne Iloglandol. Um ersehen zu können, ob evtl. diesen Mehlsorten eine dem Insulin ähnliche Wirkung zukomme, wurde ein Parallelversuch mit 20 Einheiten Iloglandol angestellt, dessen Ebenbürtigkeit mit den amerikanischen Präparaten *W. Löffler*[23]) dargetan hat. Der N.W. wird durch die Injektion im Verlaufe einer Stunde sozusagen nicht beeinflußt. Die Wirkung macht sich aber auf den Anstieg der Kurve nach der Kohlehydrateinnahme geltend und erreicht ihre volle Höhe $3^1/_2$ Stunden nach der Injektion. Fünf Stunden später kann aber ein ganz kräftiger Wiederanstieg nach der zweiten Portion nicht verhindert werden. Wenn schon von einer leichten Analogie gesprochen werden kann, im Hinblick auf insulinartige Wirkung, so fällt sie merkwürdigerweise nicht dem Hafer-, sondern dem Gerstenmehl zu.

Patient Herr P. V. starb vor der Veröffentlichung vorliegender Untersuchungen. Durch die Freundlichkeit von Herrn Prof. *Hedinger* am hiesigen Pathologischen Institut sind wir in der Lage, die klinisch wichtigsten Befunde aus dem Sektionsprotokoll hier wiederzugeben:

Die pathologisch-anatomische Diagnose des am 1. III. 1924 Verstorbenen lautet: Diabetes mellitus, Embolie der Lungenarterien, Thrombose der linken Beinvene, genuine Schrumpfniere im Beginne, exzentrische Herzhypertrophie, chronisch-substantielles Lungenemphysem, Tuberkulose der Lungen, käsig-pneumonische, nodöse Form. Pleuritis fibrinosa tuberculosa pulm. dext., Pleuritis fibrosa bilateralis. Stauung der Leber, Retinitis albuminurica, Arthritis chronica deformans des rechten Kniegelenks. Pankreas mikroskopisch: Langerhansche Inseln äußerst spärlich, aber ohne Veränderungen.

Fall 2. Patientin Frau B., 60 Jahre.

Keine Heredität. Bei Anlaß der geplanten Operation einer Cystocele entdeckte man im Oktober 1919 in der Frauenklinik Zürich ihren Diabetes mellitus ($4^1/_2$% Zucker). Auf die Medizinische Poliklinik verwiesen, steht sie seither in ambulanter Behandlung. Patientin hielt sich aber nicht streng an die vorgeschriebene Diät. 4. VIII. 1923 wird sie auf die stationäre Abteilung der Poliklinik aufgenommen. Hie und da zuckende Schmerzen in den Fingern und Zehen, zeitweise Müdigkeit, keine Klagen über Durst. Patientin scheidet bei voller Kost 22,7 g Zucker pro Tag aus. Aceton negativ. Acetessigsäure negativ. Eiweiß negativ. Blutzucker N.W. 0,208 (8. VIII.).

0,300 0,290 0,280 0,270 0,260 0,250 0,240 0,230 0,220 0,210 0,200 0,190 0,180 0,170 0,160 0,150 0,140 0,130 0,120

Std. 1/2 1 1 1/2 2 2 1/2 3 3 1/2 4 4 1/2 5 5 1/2 6

Kurve 4. Pat. Frau B.

– – – –	Versuch 3.	48 g Maizena und 30 g Butter.	Beginn 7 Uhr 15 Min.	N.W. 0,184.
- - - - - -	Versuch 4.	2 mal 50 g Hafermehl.	Beginn 6 Uhr 30 Min.	N.W. 0,145.
———	Versuch 5.	52 g Mais.	Beginn 6 Uhr 25 Min.	N.W. 0,145.

Kurve 4. Versuch 3, 4 und 5. Maizena mit Butter, Hafermehl in 2 Portionen, Mais. Der Maximalwert, der mit Maizena und Butter gewonnen wird, ist absolut genommen mit 0,294, der höchste sämtlicher Versuchsreihen.

Kurve 5. Versuch 6, 7 und 8. Die Versuchsanordnung deckt sich völlig mit jener bei Herrn P. V. (s. Kurve 3), auch stimmen die Resultate so weitgehend überein, daß es nicht nötig ist, näher darauf einzugehen.

Kurve 5. Pat. Frau B.

- – – – Versuch 7. 2 mal 50 g Hafermehl. Beginn 7 Uhr 30 Min. N.W. 0,167.
- ——— Versuch 6. 2 mal 52 g Gerstenmehl ohne Iloglandol. Beginn 6 Uhr 35 Min. N.W. 0,155.
- •••–••• Versuch 8. 2 mal 52 g Gerstenmehl mit Ilogl. (20 E). Beginn 5 Uhr 50 Min. N.W. 0,142.

Fall 3. Patientin Frl. K., 40 Jahre, Seidenarbeiterin.

Keine Heredität. Grippe 1920. Zuckerkrankheit besteht seit ca. 15 Jahren. Zucker ca. 1%. Durst früher sehr groß, jetzt weniger. Keine Abmagerung. Hautjucken mehr oder weniger, je nach Zuckermenge. Aufnahme auf die Abteilung der Poliklinik am 28. IX. 1923. Blutdruck 130—90. Bei voller Kost 16,4 g Zucker täglich. Aceton Spur, Acetessigsäure negativ. Eiweiß negativ. Blutzucker N.W. 0,098.

Kurve 6 (reduziert). Pat. Fräulein K.

- ------ Versuch 1. 2 mal 50 g Hafermehl. Beginn 6 Uhr 45 Min. N.W. 0,098.
- – – – Versuch 2. 2 mal 50 g Hafermehl u. 2 mal 50 g Butter. Beginn 6 Uhr 5 Min. N.W. 0,076.
- ——— Versuch 4. 2 mal 50 g Hafermehl und 2 mal 50 g Rindfleisch (gehackt und mit je 5 g Butter leicht gebraten). Beginn 6 Uhr. N.W. 0,077.

Kurve 6. Versuch 1, 2 und 4. Doppelportionen von Hafermehl ohne und mit Butter, und mit Zusatz von 2 mal 50 g Rindfleisch und 2 mal 5 g Butter. Wenn man die N.W., die sich durchweg innerhalb normaler Grenzen bewegen, betrachtet, so steht die Frage nahe, ob es sich um eine renale Glykosurie, den sog. Nierendiabetes, handelt. Gegen einen solchen spricht aber der starke Blutzuckeranstieg nach Kohlehydraten und die nie vor 2 Stunden [*Joslin*[24])] erfolgende Rückkehr der Kurve zur Normalen, außerdem der Nachweis von andauernd ziemlich hoher Acetonwerten. Versuch 4 weist die höchsten Maxima auf. Zusatz von Eiweiß wirkt also ungünstiger, entsprechend der Tatsache, daß aus Eiweiß teils durch Ab-

spaltung vorgebildeter Zuckermoleküle, teils durch Synthese aus abgebauten Molekülen Zucker gebildet wird [*Naunyn*[25])]. Die verzögernde Wirkung der Butter stellt sich nach der zweiten Portion nicht mehr ein.

Kurve 7. Pat. Fräulein K.

- - - - - - Versuch 1.	2 mal 50 g Hafermehl.	Beginn 6 Uhr 45 Min.	N.W. 0,098.
——— Versuch 3.	2 mal 230 g frische Bananen (geschält).	Beginn 6 Uhr 10 Min.	N.W. 0,073.
– – – – Versuch 7.	2 mal 67 g Weißbrot.	Beginn 5 Uhr 25 Min.	N.W. 0,073.

Kurve 7. Versuch 1, 3 und 7. Hafermehl, frische Bananen und Weißbrot. Bemerkenswert ist der starke und steile Anstieg bei Bananen nach der ersten Portion, wogegen die Kurve nach der zweiten breiter auslädt. Weißbrot macht kleinere Maxima, das zweite wird erst nach 2 Stunden erreicht. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit den Resorptionsverhältnissen dieser Kohlehydratträger.

Kurve 8 (reduziert). Pat. Fräulein K.

- - - - - - Versuch 1.	2 mal 50 g Hafermehl.	Beginn 6 Uhr 45 Min.	N.W. 0,098.
——— Versuch 5.	2 mal 52 g Gerstenmehl ohne Iloglandol.	Beginn 5 Uhr 45 Min.	N.W. 0,077.
–·–·– Versuch 6.	2 mal 52 g Gerstenmehl mit Ilogl. (20 E).	Beginn 4 Uhr 55 Min.	N.W. 0,080.

(Bei Versuch 6 ist der Blutzuckerwert im Moment der ersten K.H.-Einnahme auf die Nullinie verlegt.)

Kurve 8. Versuch 1, 5 und 6. Hafermehl, Gerstenmehl, mit und ohne Iloglandol. Gerstenmehl zeigt beide Male weniger hohen Anstieg und langsameren Abfall als Hafermehl. Iloglandol drückt den N.W. im Verlauf einer Stunde von 0,080 auf 0,060. Merkwürdig stark erhebt sich dann der Blutzuckerspiegel nach der ersten Portion innerhalb einer Stunde bis auf 0,130; nach einer weiteren Stunde ist er wieder unter dem Anfangs-N.W. und sinkt bis auf 0,051, ohne aber, daß sich dabei hypoglykämische Symptome geltend machen würden. Erstaunlich ist die Reaktion auf die zweite Portion, wo das Maximum relativ und absolut höher

liegt als im Versuch 5. Liegt das an Unzulänglichkeiten des Präparates (es handelte sich um solche der ersten Serie), oder um individuelle Eigentümlichkeiten des Patienten? Letzteres scheint näherliegend zu sein; denn bei Patient Herrn Stb., der zur selben Zeit eine Injektion Iloglandol derselben Serie erhielt, fehlt diese Erscheinung.

Fall 4. Patient Herr Stb., 49 Jahre, Maschinist.

Heredität nicht nachweisbar. Vor 17 Jahren Nierenentzündung. Seit Frühjahr 1923 auffallend viel Durst, auch nachts. Nykturie 3—4mal. Gleichzeitig zunehmende Müdigkeit, Schlaf wurde schlechter, ebenfalls Appetit. Hautjucken besonders stark in der letzten Zeit. Gefühl von Ameisenlaufen, vornehmlich in den unteren Extremitäten. Öfter Kopfweh und Schwindel. Im Laufe des Sommers Gewichtsabnahme von 5 kg. Abnahme der Sehschärfe. 30. VIII. Fieber 39°, Unwohlsein. Urinuntersuchung ergab Zucker positiv. Häusliche Behandlung. Am 26. IX. 1923 Aufnahme auf die poliklinische Abteilung. Leichtes Emphysem. Blutdruck 105—65. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Guter Ernährungszustand. 3. X. 1923 Befund der Augenklinik: Es besteht keine ausgesprochene Retinitis, dagegen hat man den Eindruck an einigen Stellen, als lägen feinste Blutungen in der Netzhaut. Visus R $^6/_9$, L $^6/_6$. Gesichtsfeld normal. Bei voller Kost 57 g Zucker (27. IX.), Aceton negativ, Acetessigsäure negativ. Eiweiß negativ. Blut-WaR. negativ.

Renale Glykosurie ist aus denselben Gründen auszuschließen wie bei Fall 3.

Kurve 9. Pat. Herr Stb.

- - - - - - Versuch 1.	2 mal 50 g Hafermehl.	Beginn 6 Uhr 00 Min.	N.W. 0,133.
———— Versuch 3.	2 mal 210 g Bananen (geschält).	Beginn 6 Uhr 05 Min.	N.W. 0,098.
– – – – Versuch 7.	2 mal 67 g Weißbrot.	Beginn 5 Uhr 30 Min.	N.W. 0,100.

Kurve 9. Versuch 1, 3 und 7. Hafermehl, Bananen und Weißbrot. Wie bei Fall 3 auch steilster Anstieg und Abfall nach Einnahme von Bananen, das zweite Maximum erhält man schon nach $^1/_2$ Stunde. Wogegen Weißbrot eine bedeutend ruhigere Kurve mit Maxima nach $1^1/_2$ Stunden bedingt.

Kurve 10. Versuch 1, 4 und 8. Hafermehl, Hafermehl mit Rindfleisch, Rindfleisch allein. Die Eiweißkurve zeigt die geringe Beeinflußbarkeit des Blutzuckers durch Zufuhr von Fleisch. Viel ausgesprochener und mit besonders starkem Ausschlag nach der zweiten Portion fällt die Kurve nach Hafermehl mit Fleisch aus, starke Anlehnung an diejenige von Versuch 1 aufweisend, nur mit dem Unterschied von früher gelegenen Maxima.

Kurve 10. Pat. Herr Stb.

- - - - - - Versuch 1. 2 mal 50 g Hafermehl. Beginn 6 Uhr 00 Min, N.W. 0,133.
——— Versuch 4. 2 mal 50 g Hafermehl und 2 mal 100 g Rindfleisch (gehackt und mit je 5 g Butter leicht gebraten). Beginn 6 Uhr 05 Min. N.W. 0,115.
– – – – Versuch 8. 2 mal 100 g gehacktes Rindfleisch ohne Butter leicht gebraten. Beginn 4 Uhr 45 Min. N.W. 0,086.

Kurve 11. Pat. Herr Stb.

- - - - - - Versuch 1. 2 mal 50 g Hafermehl. Beginn 6 Uhr 00 Min. N.W. 0,133.
– – – – Versuch 5. 2 mal 52 g Gerstenmehl ohne Iloglandol. Beginn 5 Uhr 50 Min. N.W. 0,085.
——— Versuch 6. 2 mal 52 g Gerstenmehl mit Ilogl. (20 E). Beginn 5 Uhr. N.W. 0,095.

Kurve 11. Versuch 1, 5 und 6. Hafermehl, Gerstenmehl ohne und mit Iloglandol. Auffallend ist bei Versuch 6 das tiefe Sinken des Blutzuckers von 0,095 bis auf 0,048, wiederum ohne entsprechende Symptome hervorzurufen. Die blutzuckerherabsetzende Wirkung des Iloglandols läßt sich während der ganzen Versuchsdauer verfolgen.

Verhalten des Harnzuckers.

Die tägliche Ausscheidung des Harnzuckers in Grammen ist aus den Kurven 12 bis 15 ersichtlich. Gleichzeitig damit sind auch die täglich in der Nahrung aufgenommenen Mengen von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten in ihnen graphisch dargestellt.

Kurve 12. Patient Herr P. V.

Kurve 12, 13, 14 und 15.
Tägliche Aufnahme von Eiweiß, Fett und Kohlehydrate in der Nahrung (in Grammen).
Tägliche Zuckerausscheidung in Grammen.
Eiweiß. Fett. KH.
Darstellung siehe Text.

Die Darstellung ist so gewählt, als ob Kohlehydrate, Eiweiß und Fett je einen Stab bildeten, diese alle dieselbe Basis hätten und derart aufeinander liegen würden, daß immer der Kohlehydratstab (weiß) zu oberst liegt. Deckt letzterer andere zu, so sind jene entsprechend bezeichnet. Unter dem Kohlehydratstab liege der Eiweiß- und Fettstab. Eiweiß doppelt, Fett einfach schraffiert, Zahlen = Gramme. Versuchstag = V, Gemüsetag = G, strenge Kost = str. K., Hafer = H.

Kurve 13. Pat. Frau B.

Das detaillierte Verhalten des Harnzuckers sei nur für die Versuche mit Insulin angegeben. Der Urin wurde bei diesen in 4 Fraktionen untersucht.

Kurve 14. Patient Fräulein K.

Kurve 15. Pat. Herr Stb.

Tabelle 1.

Tage (1923)	Zeit	Menge ccm	Spez. Gewicht	Zucker in %	Aceton	$FeCl_3$	Kostform Medikation
			Patient Herr P. V.				
23. VIII.	6—12	700	1022	2,8	++	0	Gemüsetag
	12—18	600	1026	3,2	++	0	
	18— 6	500	1026	2,6	++	0	
24. VIII.	6—11	400	1020	2,4	+	0	Versuch 8.
	11—15	300	1014	1,0	Spur	0	6,00 20 E Iloglandol
	15—18	400	1013	0,8	Spur	0	1. K.H.-Port. 7,00
	18— 6	1600	1024	1,9	+	0	2. K.H.-Port. 11,00
25. VIII.	6—12	700	1030	4,1	++	0	str. K.
	12—18	500	1010	1,1	+	0	
			Patientin Frau B.				
23. VIII.	6—12	250	1018	0,2	Spur	0	Gemüsetag
	12—18	700	1008	0	+	0	
	18— 6	900	1008	0	+	0	
24. VIII.	6—11	250	1013	0	0	0	Versuch 8.
	11—15	250	1014	0,2	0	0	6,05 20 E Iloglandol
	15—18	100	1012	0	0	0	1. K.H.-Port. 7,00
	18— 6	1400	1008	0	+	0	2. K.H.-Port. 11,00
25. VIII.	6—12	500	1016	0	+	0	str. K.
	12—18	150	1020	0	+	0	
			Patientin Frl. K.				
19. X.	6—12	700	1015	0,6	++	+	Gemüsetag
	12—18	—	—	—	0	0	
	18—6,15	250	1026	0,3	+++	+	
20. X.	6,15—10,15	120	1029	2,7	+	0	Versuch 6.
	10,15—14,15	150	1029	3,3	Spur	0	5,10 20 E Iloglandol
	14,15—18,15	120	1025	1,2	Spur	0	1. K.H.-Port. 6,15
	18,15—6	120	1030	1,2	++	+	2. K.H.-Port. 10,15
21. X.	6—12	300	1015	0,5	+	0	str. K.
	12—18	700	1022	0,7	+	0	
	18—6	450	1027	0,5	+++	+	
			Patient Herr Stb.				
19. X.	6—12	800	1010	0	Spur	0	Gemüsetag
	12—18	200	1022	0	Spur	0	
	18— 6,15	600	1022	0	Spur	0	
20. X.	6,15—10,15	200	1020	0	0	0	Versuch 6.
	10,15—14,15	200	1019	0	0	0	5,05 20 E-Iloglandol
	14,15—18,15	300	1012	0,05	0	0	1. K.H.-Port. 6,15
	18,15— 6	1100	1019	0	Spur	0	2. K.H -Port 10,15
21. X.	6—12	500	1017	0	Spur	0	str. K.
	12—18	200	1022	0	0	0	
	18— 6	1100	1018	0	Spur	0	

Verhalten des Harnstickstoffs.

Tabelle 2.

Datum (1923)	Harnstickstoff in g	Aufgenommener N. in g	Kostform	Aceton in g	Urinmenge
		Patient Herr P. V.			
5.—6. VIII.	20,5	19,4	str. K. + 25 g Brot	1,02	1700
7.—8. VIII.	15,4	9,0	G. + 50 g Haferm.	2,54	2550
9.—10. VIII.	16,4	10,9	G.	1,65	1900
11.—12. VIII.	14,8	10,6	G.	1,6	1850
13.—14. VIII.	13,2	15,5	V. Versuch 3	1,65	1850
15.—16. VIII.	—	19,7	V. Versuch 4	0,45	—
17.—18. VIII.	15,8	17,4	V. Versuch 5	1,35	1900
19.—20. VIII.	16,1	12,0	G.	0,97	1600
21.—22. VIII.	13,7	10,9	G.	1,07	1900
23.—24. VIII.	—	—	G.	1,2	1800
		Patientin Frau B.			
5.—6. VIII.	13,0	18,4	str. K. + 50 g Brot	0,26	880
7.—8. VIII.	15,0	10,1	G.	0,61	1020
9.—10. VIII.	13,3	10,2	G.	0,36	900
11.—12. VIII.	—	—	G.	0,28	850
13.—14. VIII.	16,5	16,2	V. Versuch 3	0,61	1100
15.—16. VIII.	—	17,9	V. Versuch 4	0,3	650
17.—18. VIII.	9,6	17,1	V. Versuch 5	0,41	1250
19.—20. VIII.	13,5	10,1	G.	0,25	1850
21.—22. VIII.	10,9	8,6	G.	0,11	1270
23.—24. VIII.	—	—	G.	0,2	1850
		Patientin Frl. K.			
6.—7. X.	11,4	11,5	str. K.	1,4	1400
8.—9. X.	5,3	4,8	V. Versuch 1	0,56	700
10.—11. X.	7,9	6,4	V. Versuch 2	0,79	1050
12.—13. X.	5,6	6,7	V. Versuch 3	0,48	950
14.—15. X.	8,3	7,7	G.	0,97	1000
16.—17. X.	6,9	12,5	str. K.	0,96	1400
18.—19. X.	—	—	V. Versuch 5	—	1100
20.—21. X.	—	9,4	V. Versuch 6 Iloglandol	0,08 ?	510 ?
		Patient Herr Stb.			
6.—7. X.	16,9	12,2	V. Versuch 1	quali-	2100
8.—9. X.	12,5	18,2	str. K.	tativ	1120
10.—11. X.	13,9	9,8	V. Versuch 2	nur	1200
12.—13. X.	9,3	9,1	V. Versuch 3	Spuren	1100
14.—15. X.	7,8	8,2	G.	oder	1300
16.—17. X.	11,5	14,2	str. K.	negat.	1500
18.—19. X.	13,1	13,8	V. Versuch 5		1650
20.—21. X.	14,9	13,8	V. Versuch 6		1800

Auffällig ist, daß das Verhalten des Harnzuckers beim Vergleich mit dem vorangehenden Gerstenmehlversuch ohne Insulin nur bei Frl. K. ein günstigeres, bei Frau B. unverändert und bei Herrn P. V. und Herrn Stb. sogar ein ungünstigeres ist.

Zusammenfassung der Beobachtungen an den Blutzuckerkurven und dem Harnzucker.

Blutzucker.

1. Die Frage nach einem im Hafer vorhandenen und vom Darme resorbierbaren, blutzuckerherabsetzend wirkenden Prinzip muß nach unsern Versuchsresultaten verneint werden.

2. Beim Vergleich der verschiedenen Kohlehydratträger untereinander ergibt sich keine deutliche Vorzugsstellung des einen oder andern im Sinne einer wesentlich geringern Blutzuckersteigerung.

3. Die Kurven von Parallelversuchen weisen Unterschiede bei ein und demselben Patienten, wie auch bei den verschiedenen Patienten auf, am wenigsten noch diejenigen nach Gerstenmehl, Weißbrot, Bananen.

4. Zulage von Butter wirkt verzögernd auf den Ablauf der Kurve; Zulage von Eiweiß in Form von Rindfleisch bewirkt (Fall 3) Erhöhung der Kurve über jene von Hafermehl allein.

5. Rindfleisch allein beeinflußt den Blutzucker nur in geringem Maße.

6. Aus dem Verhalten des Blutzuckers nach einer zweiten Kohlehydratverabfolgung in einem zeitlichen Abstande von durchschnittlich $3^1/_2$ Stunden lassen sich weder in bezug auf die Höhe des Ausschlags noch auf die Art des Kurvenablaufes Schlüsse ziehen.

7. Insulin hat den typischen blutzuckerherabsetzenden Effekt; nach Ablauf von 5 Stunden ist er aber schon merklich abgeschwächt.

Glykosurie.

8. Hafermehl wird bezüglich Glykosurie, wie bekannt, vom diabetischen Organismus gut vertragen. Noch besser klassieren sich bei einigen Patienten Bananen und Gerste. Wesentlich geringer ist die Toleranz für Mais und Maizena. Die ungünstige Wirkung auf die Glykosurie bei Weißbrot oder bei Hafermehl zusammen mit animalischem Eiweiß ist bekanntermaßen der Eiweißkomponente zuzuschreiben. Folgende Rangordnung ließe sich nach unseren Beobachtungen für die einzelnen Patienten aufstellen, in absteigender Reihenfolge bei Verabreichung der Kohlehydrate allein:

P. V.	Frau B.	Frl. K.	Stb.
Gerste[1])	Gerste	Bananen, Hafer	Bananen, Gerste
Hafer	Hafer	Weißbrot, Gerste	Hafer
Mais	Mais, Maizena		Weißbrot
Maizena[2])			

Es läßt sich also Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit jenen *v. Noorden's*, *Lampé's* und *Magnus-Levy* feststellen.

Beim Vergleich von Hafer mit Gerste drängt sich die Vermutung auf, die durch weitere Experimente zu erhärten wäre, daß dem Hafer doch eine Dauerwirkung im Sinne einer Verminderung der Glykosurie zukomme. Demgegenüber hätte Gerste temporär einen günstigeren Einfluß (in 3 Fällen); dieser wurde aber überkompensiert durch eine nachträgliche, am folgenden Tag einsetzende Ausschwemmung des Zuckers.

9. Der Butter fällt keine Einwirkung auf die Glykosurie zu.

10. Bei unsern Versuchen ist die Wirkung der relativ kleinen Insulinmengen auf den Harnzucker nur wenig ausgesprochen.

11. Sehr deutlich läßt sich die Tatsache in diesen Versuchsreihen verfolgen, daß in Abständen wiederholte Darreichung kleiner Kohlehydratmengen viel besser vom diabetischen Organismus verwertet wird, als dasselbe Quantum in einer Portion [*Löffler, W.*[26])].

Literatur.

[1]) *Collip, J. B.*, Glucokinin, a new hormon present in plant tissue. Journ. of biol. chem. **56** und **57**. 1923. — [2]) *Glaser, E.*, und *L. Wittner*, Über die blutzuckerherabsetzende Wirkung von Pflanzenextrakten und Oxydasen, sowie den Nachweis von Fermenten im Insulin. Biochem. Zeitschr. **151**. 1924. — [3]) *Noorden, von*, und *E. Lampé*, Zeitschr. f. diät. Ther. **13**, S. 213. 1909. — [4]) *Noorden, von*, Über den jetzigen Stand der Diabetestherapie. München und Wiesbaden 1921. — [5]) *Lampé*, Haferkuren bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. physik. u. diät. Ther. **13**. 1909—1910. — [6]) *Magnus-Levy*, Über Haferkuren. Berl. klin. Wochenschr. 1911. — [7]) *Noorden, von*, Die Zuckerkrankheiten und ihre Behandlung 7. Aufl. Berlin 1917. — [8]) *Klotz*, Kohlehydratkuren bei Diabetes. Würzburger Abh. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. **12**, 213. 1912. — *Klotz*, Die Bedeutung der Getreidemehle für die Ernährung. Berlin 1912. — [9]) *Lang, S.*, Über die Einwirkung der Pankreasdiastase auf die Stärkearten verschiedener Herkunft. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1911. — [10]) *Barenscheen*, Biochem. Zeitschr. **39**. 1912. — [11]) *Blum*, Über Weizenmehlkuren. Münch. med. Wochenschr. 1911. — [12]) *Schirokauer*, Haferkur und Blutzuckergehalt. Berl. klin. Wochenschr. 1912. — [13]) *Roth, N.*, Blutzuckeruntersuchungen bei Diabetes mellitus. Berl. klin. Wochenschr. 1918. — [14]) *Baumgarten*, und *Grund*, Über die wirksamen Faktoren der Haferkur. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **104**, 168. 1911. — [15]) *Petersen*, Von der Wirkung der Kohlehydrattage in der Diabetesbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. **38**, 1276. 1912. — [16]) *Rolly, F.*, Zur Theorie und Therapie des Diabetes mellitus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**. 1912. — [17]) *Roth, N.*, Über Mehlkuren bei Diabetes mellitus. Wien.

---

[1]) Gerste, beste Toleranz. [2]) Maizena, geringste Toleranz.

klin. Wochenschr. **25**, 1864. 1912. — [18]) *Roth, N.*, Beiträge zur Erklärung der Wirkung der Mehltage. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1921. — [19]) *Strauss*, zit. nach *Roth*[18]). — [20]) *Falta, W.*, Die Mehlfrüchtekur bei Diabetes mellitus. Berlin—Wien 1920. — [21]) *Bang, J.*, Der Blutzucker. 1913. — [22]) *Menke, J.*, Über das Verhalten des Blutzuckers bei Kohlehydratkuren, und über den Wert der Blutzuckerbestimmungen für die Therapie des Diabetes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**. — [23]) *Löffler, W.*, Die Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit. Schweiz. med. Wochenschr. **53**, Nr. 39. — [24]) *Joslin, P. Elliott*, The treatment of Diabetes mellitus 1923. — [25]) *Naunyn*, Diabetes mellitus. 1906. — [26]) *Löffler, W.*, Über das Verhalten des Gaswechsels beim Diabetes nach Zufuhr von reinen Eiweißkörpern und reinen Kohlehydraten. Zeitschr. f. klin. Med. **87**.

Meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. *W. Löffler* bin ich für die Anregung zur vorliegenden Arbeit und das rege Interesse, daß er ihr stets entgegenbrachte, sehr zu Dank verpflichtet.

Weitere Erfahrungen mit der chirurgischen Behandlung des Diabetes.

Von

Prof. Dr. **J. A. Goljanitzki** und **N. N. Smirnowa.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Januar 1927.)

Auf dem 8. Russischen Therapeutenkongreß berichtete einer von uns über einige Fälle von Hyperglykämie und Diabetes, bei denen es gelungen war, durch operative Eingriffe an den Speicheldrüsen den Blutzuckergehalt und die Zuckerausscheidung im Harn herabzusetzen. Seitdem haben wir drei weitere Fälle von Diabetes klinisch beobachten können, wobei die Beobachtungsdauer vollkommen genügte, um sich ein abschließendes Urteil über die Möglichkeit einer chirurgischen Behandlung des Diabetes zu bilden. Alle drei Fälle waren genügend schwer, der erste wurde in die Klinik im Koma eingeliefert, die beiden anderen im präkomatösen Zustande. Einer dieser Kranken wurde wegen einer perforativen Appendicitis aufgenommen und operiert, der Diabetes wurde erst später fetsgestellt.

Fall 1. K-ow, 21 Jahre alt, Schwarzarbeiter; aufgenommen wegen perforativer Peritonitis. Appendektomie, nach Reinigung der Bauchhöhle vollkommener Verschluß derselben. Bei der nachträglichen eingehenderen Aufnahme der Anamnese erwies es sich, daß der Kranke seit etwa 1 Jahre an vermehrtem Hunger- und Durstgefühl, allgemeiner Schwäche und sehr reichlicher Harnabsonderung leidet. Normal gebauter abgemagerter Mann. Brustorgane o. B., Harnentleerung bis zu 26 mal in 24 Stunden. Harnmenge 3700—4200 ccm. Tägliche Flüssigkeitszufuhr 3000—3500 ccm. Zucker $8^1/_2$—9%, spez. Gew. 1032 bis 1034. Blutzucker 0,267%. Starke Trockenheit der Mundschleimhaut, sehr ausgesprochene Gingivitis. Schmerzen in den Waden, Sehschärfe herabgesetzt. Bei diesem Status wurde am 13. I. mit der Insulinbehandlung (täglich 20 Einheiten) begonnen. Am 14., 15., 16., 17. und 18. I. schwankte die Harnmenge zwischen 3400—3250 ccm. bei einem Zuckergehalt von 7,7—8,4%. Der Blutzuckergehalt stieg bis zu 0,284%. Die tägliche Zuckerausscheidung betrug im Mittel 260 g. Vom 2. I. befand sich der Kranke auf Diät, die aus 2 Eiern, 50 g Butter, 400 g Milch, 50 g Fleisch, 5 g Fruchtbonbons und 100 g Schwarzbrot bestand, was 69 g Eiweiß, 56 g Fett und 243 g Kohlehydrate ausmacht und insgesamt 1300 Calorien betrug. Trotz dieser Diät und der Einführung von im ganzen 120 Einheiten Insulin nahm die Zuckerausscheidung vom 2. bis 19. I.

nicht merklich ab. Am 23. I. unter örtlicher Anästhesie Unterbindung des rechten Stenonschen Ganges. Am nächsten Tage nach der Operation nahm die Harnmenge sehr erheblich ab und hielt sich auf diesem niedrigen Niveau die ganze Zeit der Beobachtung, und zwar betrug die Harnmenge am 24. I. 2200 ccm; am 27. I. 1750 ccm; am 1. II. 2000 ccm; am 4. II. 1450 ccm; am 5. II. 1400 ccm; am 15. II. 1400 ccm; am 21. II. 1250 ccm; am 1. III. 1500 ccm. Die Zuckerausscheidung sank bei gleichbleibender Diät ebenfalls allmählich: am 21. I. 360 g; am 25. I. 126 g; am 26. I. 112 g; am 29. I. 93 g; am 6. II. 52 g; am 7. II. 64 g; am 15. II. 48 g; am 23. II. 26 g; am 1. III. 24,5 g. Auch der Blutzuckergehalt ging erheblich zurück, und zwar betrug er vor der Operation nach der Insulinbehandlung 0,284%, 1 Woche nach der Operation 0,290%; am 6. II. 0,23%; am 13. II. 0,19%; am 20. II. 0,18%. Der Allgemeinzustand des Kranken besserte sich zusehends. Die Trockenheit im Munde, das Durst- und Hungergefühl, die Gingivitis und Schlaflosigkeit schwanden vollkommen. In den ersten 2 Wochen nach der Operation nahm der Kranke 2 kg zu. Aceton, das bisher ständig im Urin nachweisbar war, schwand in der 3. Woche nach der Operation, kehrte aber in der 5. wieder. Zum Schlusse der Beobachtungszeit befand sich der Kranke 1 Woche lang auf fast völlig kohlehydratfreier Diät, was aber keinen Einfluß auf die Zuckerausscheidung hatte.

Somit war bei dem Kranken durch die einseitige Unterbindung des Speichelganges während der $1^1/_2$ Monate dauernden Beobachtung eine wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes und eine gewisse Regulierung des Stoffwechsels erreicht worden. Natürlich kann in diesem Falle nicht von einer Heilung des Kranken die Rede sein, es gelang ja nicht einmal, dauernd die Zucker- und Acetonkörperausscheidung zu unterbinden. Auch durch eine systematische Insulinbehandlung nach der Entlassung gelang das nicht. Der Kranke war aber dabei doch praktisch gesund, und als Erfolg der Operation kann eine anhaltende Regulierung des Wasser- und Mineralhaushalts gebucht werden, die unmittelbar nach ihr einsetzte.

Auf Grund dieser ersten Beobachtung können wir somit feststellen, daß die Unterbindung eines Speichelganges imstande ist, bei Diabetes die Polyurie herabzusetzen, das Hungergefühl zu beseitigen, das subjektive Befinden zu bessern und den Kohlehydratstoffwechsel zu regulieren. Es kann aber nicht verschwiegen werden, daß die Kohlehydrattoleranz des Kranken eine sehr geringe blieb. Alle Versuche, den Kranken auf Allgemeindiät überzuführen, riefen sehr bald eine erhebliche Steigerung der Zuckerausscheidung hervor.

Noch deutlicher trat diese geringe Toleranz nach der chirurgischen Behandlung des Diabetes bei der folgenden Kranken hervor, die wir 1 Jahr lang beobachten konnten.

Fall 2. Anna P., 25 Jahre alt; arbeitslos; in die innere Abteilung mit Klagen über allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und starkes Durstgefühl aufgenommen. Stark abgemagerte, blasse Frau, hochgradige Stomatitis, starker Acetongeruch aus dem Munde; Umfang des Bauches 88 cm. Im Stehen reicht der Ascites bis zur Nabelhöhe. Atmung 15 in der Minute, verlängertes

Inspirium; Verhältnis der Atemzahl zum Puls 15:36; Herztöne etwas dumpf. Menses vor 2 Jahren erloschen. Urin sauer, spez. Gew. 1035; Eiweiß 0,198%. Zucker 8,5%, Aceton vorhanden; reichlich Eiterkörperchen und Schleim; Harnmenge 3700 ccm. Blutzucker 0,212%.

Vom 25. I. bis 6. II. jeden 3. Tag subcutane Milchinjektionen; 7. II. Harnmenge 4000 ccm; spez. Gew. 1041; Zucker 9%. Bis zum 3. III. Diät. Am 3. III. Harnmenge 3500 ccm; spez. Gew. 1038; Zucker 9,7%; Leber vergrößert, derb; 6., 9., 13., 16. und 18. III. je 20 Einheiten Insulin. Am 20. III. werden im Auswurf Tuberkelbacillen nachgewiesen; präkomatöses Stadium, Leib stark aufgetrieben, weich, Ascites hat zugenommen; oben und unten am Gaumen Geschwüre; Foetor ex ore; Acetongeruch der Atemluft; Somnolenz; Urinmenge 3520 ccm; Zucker 8,7%; Eiweiß 0,55%; spez. Gew. 1039, Blutzucker 0,202%. Aceton und Acetessigsäure reichlich vorhanden.

Am 26. III. Überführung in die chirurgische Abteilung. Am 28. III. Unterbindung des rechten Stenonschen Ganges. Bis zum 8. IV. keine merkliche Veränderung bis auf erhebliche Abnahme der Harnmenge und des Zuckergehaltes. 9. IV. Harnmenge 1630 ccm; Zucker 6%, Aceton und Acetessigsäure positiv. Unterbindung des linken Stenonschen Ganges. Bis zum 14. IV. keine besondere Veränderung. Puls 74, befriedigend gefüllt, Stomatitis fast vollkommen geschwunden; Bauchumfang 72 cm. Zunge rein, feucht. Harnmenge 1230 ccm. Zucker 6%, Aceton und Acetessigsäure nicht nachweisbar. Körpergewicht 43,8 kg. 22. IV. Harnmenge 900 ccm; spez. Gew. 1038; Zucker 4%, Blutzucker 0,12%; Körpergewicht 46,5 kg. 30. IV. Verpflanzung eines Stückchens der Submaxillaris der Kranken unter die Brusthaut. 3. V. Harnmenge 1350 ccm; spez. Gew. 1032; Zucker 4,7%; Eiweiß Spuren; Körpergewicht 48 kg. Bis zum 20. V. schreitet die Besserung im Befinden der Kranken ständig fort. 25. V. Harnmenge 1700 ccm; Zucker 2,5%; Körpergewicht $49^1/_2$ kg. Blutzucker 0,13%. Bis zum 1. VI. hat die Besserung solche Fortschritte gemacht, daß die Kranke täglich 3—4 Stunden umhergeht, Harnmenge ca. 1500 ccm; spez. Gew. nicht über 1030; Zucker $1^1/_2$ bis 2%. Aceton und Acetessigsäure nicht nachweisbar; kein quälendes Durstgefühl, Appetit und Verdauung normal. Dieser befriedigende Zustand hält den ganzen Juni an. Am 3. VII. Laparotomie. Leber glatt und weich. Pankreas makroskopisch nicht verändert, auf seiner Oberfläche stark erweiterte Chylusgefäße. Aus dem Schwanzteil wird ein kleines Stück zur Untersuchung entnommen; die Bauchhöhle darauf geschlossen. Bis zum 1. VIII. hat sich die Kranke wieder vollständig erholt; Ascites kaum nachzuweisen, Appetit und Durst normal; Zuckerausscheidung 40—50 g in 24 Stunden, kein Aceton und Acetessigsäure. Mitte August schwerer Diätfehler, worauf der Harnzuckergehalt auf 8% und die tägliche Zuckerausscheidung auf 200 g ansteigt. 1. IX. Harnmenge 3700 ccm; spez. Gew. 1030. Zucker 7,3%, Aceton vorhanden, Acetessigsäure nicht nachweisbar, Blutzucker nach *Hagedorn* 0,185%. Vom 3. IX. täglich 20—40 Einheiten Insulin. Am 5. X. 10 Uhr morgens diabetisches Koma; vollständige Bewußtlosigkeit, Puls arhythmisch, nicht zu zählen, Herzkontraktionen 120 in der Minute. Blutzucker 0,215%. 100 Einheiten Insulin in mehreren Dosen, Glucose. Nach einigen Tagen erholte sich die Kranke wieder. 10. X. Harnmenge 3000 ccm, Zucker $2^1/_2$%, Eiweiß 0,155%. Schwäche, Somnolenz, Körpergewicht 45,2 kg. Bis zum 1. XI. täglich 20—40 Einheiten Insulin. 1. XI. Harnmenge 2600; spez. Gew. 1024; Zucker 3,3%; Eiweiß 0,231%, Somnolenz. Bis zum 1. XII. systematische Insulinkur in der inneren Abteilung. Zum 1. XII. Allgemeinbefinden unverändert. Harnmenge bedeutend abgenommen, 1550 ccm; spez. Gew. 1020; Zucker 2,1%, kein Aceton. 12. XII. Harnmenge 1300 ccm; spez. Gew. 1030; Zucker 4,3%; Kopfschmerzen, schlechter Schlaf; Stuhlgang einmal täglich;

abends Schwächeanfall und Schwindel; Ascites zugenommen, Bauchumfang in der Nabelhöhe 78 cm; Körpergewicht 50,4 kg. 13. XII. in die chirurgische Abteilung zurückverlegt. Blutzucker 0,180%. Harnzucker 5%; spez. Gew. 1033; Harnmenge 2000 ccm. 23. XII. Harnmenge 2000 ccm; Zucker 5,5%, Blutzucker 0,375%; sehr schwach. Über der Symphyse riesiger Karbunkel; Trockenheit der Mundschleimhaut; Appetitlosigkeit; Urin trübe, enthält Leukocyten und hyaline Zylinder, Somnolenz, fühlt sich schlecht. Diät und Verbände. 8. I. sehr erregt; nach Angabe der Umgebung soll die Kranke eine große Alkoholmenge zu sich genommen haben. Abends somnolent, antwortet nicht auf Fragen. NaCl und 60 Einheiten Insulin subcutan und intravenös mit Glucose. 9. I. Exitus.

Autopsie (S. G. Winogradow): Dura o. B., Gefäße mäßig gefüllt. In den Sinus flüssiges Blut. Pia durchscheinend. Hirnsubstanz auf dem Durchschnitt mit schnell zerfließenden roten Punkten bedeckt. Speiseröhre frei und nicht verändert. Magen durch Speise gedehnt, Schleimhaut nicht verändert. Dünndarm normal, Dickdarm durch Gase gebläht. Leber $27 \times 19 \times 8^1/_2$; fühlt sich derb an, Leberzeichnung undeutlich; Pankreas von normaler Größe, Acini auf dem Durchschnitt klein. Submaxillaris normal, auf dem Durchschnitt graurosa. Parotis beiderseits atrophisch. Stenonsche Gänge an den Operationsstellen undurchgängig. Schleimhaut der oberen Luftwege mit Schleim bedeckt. Linke Lunge o. B. Die Visceralpleura der rechten Lungenspitze von fibrinösem Belag bedeckt. Im rechten Oberlappen ein derberer grauroter, körnig aussehender Bezirk, der etwas über die Schnittfläche vortritt; außerdem Höhlen mit gelbem rahmigen Inhalt. Mittel- und Unterlappen ödematös. Herz 10×11, Klappen nicht verändert, Muskulatur von gekochtem Aussehen. Milz 13×16, schlaff, Pulpa läßt sich nicht abschaben. Nieren $15 \times 8 \times 3$, etwas vergrößert, Kapsel läßt sich leicht abziehen, Oberfläche glatt. Rindenschicht gelblichgrau, springt auf dem Durchschnitt vor; Pyramiden cyanotisch. An der Stelle des Thymus Fettkörper. Schilddrüse und Hirnanhang normal. Rindenschicht der Nebennieren nicht verdickt, ungleichmäßig gelb gefärbt. Innere Genitalien o. B. Anatomische Diagnose: Diabetes mellitus, Nephrose, Pleuropneumonie des rechten Oberlappens mit Übergang in Vereiterung.

Mikroskopische Untersuchung (J. A. Saborowski): Submaxillardrüsen: Drüsengewebe funktioniert, in einem Drüsenläppchen zentrale Nekrose von Bindegewebe umgeben. *Transplantationsstelle der Submaxillaris:* Haut- und Unterhautzellgewebe: Kleiner Entzündungsherd in der Muskulatur mit Regenerationserscheinungen. *Unterbindungsstelle des Stenonschen Ganges:* Gang erweitert, Epithel atrophisch, in kubisches umgewandelt. In der Umgebung rundzellige Infiltration. *Parotis:* Drüsenepithel atrophisch, Speichelgänge leicht atrophiert und erweitert, interstitielles Gewebe reich an zelligen Elementen und bildet ausgedehnte Felder zwischen den atrophischen Drüsenläppchen (Abb. 1 u. 2). *Pankreas:* Verhältnismäßig arm an Langerhansschen Inseln, die erheblich verkleinert erscheinen und sich intensiv mit basischen Farbstoffen färben und daher schwer von den excretorischen Teilen zu unterscheiden sind. In einigen Gängen finden sich homogene Klumpen Drüsensekret mit Atrophie des Gangepithels. *Nieren:* Erscheinungen von Stase, mäßige Nephrose, stellenweise Glykogendegeneration. *Gehirn:* Bluterguß auf dem Boden des 4. Ventrikels, sowohl in der weißen als auch in der Gangliensubstanz. Schilddrüse, Hypophyse, Vierhügelgegend, Leber o. B. An der Stelle der autoplastischen Speicheldrüsenverpflanzung konnten somit keine Drüsengewebsreste gefunden werden, was darauf hindeutet, daß das Drüsengewebe möglicherweise infolge der stattgehabten Infektion resorbiert worden war.

Abb. 1.

Abb. 2.

In diesem zweiten Falle konnte somit durch die beiderseitige Unterbindung des Speichelganges und durch die Verpflanzung der Submaxillaris jedesmal die Diurese erheblich herabgesetzt, der Zuckerhaushalt reguliert, die Kohlehydrattoleranz erhöht und vor allem das Allgemeinbefinden der Kranken so bedeutend gebessert werden, daß sie im achten Monat der Behandlung, im August 1925, als mehr oder weniger geheilt angesehen werden konnte. Infolge einer Reihe von Begleitkrankheiten und der Störungen der Nieren, der Leber usw. war aber das Gleichgewicht ein sehr labiles. Durch die 3 Monate lang fortgesetzte Insulinkur hatte sich das Allgemeinbefinden und der Kohlehydratstoffwechsel so erheblich gebessert, daß im Dezember scheinbar aller Grund vorlag, sie praktisch für geheilt anzusehen (Verschwinden des Zuckers aus dem Urin, gutes Allgemeinbefinden, erhebliche Kohlehydrattoleranz). Trotzdem genügte ein schwerer Diätfehler, um in kurzer Zeit den Tod der Kranken herbeizuführen. Die ganze Beobachtung zeigt, daß weder die Substitutionstherapie in Gestalt der Speichelgangsunterbindung noch eine lange fortgesetzte Insulinbehandlung zu einer dauernden Kohlehydratresistenz führt. In so schweren wie der vorliegende Fall, scheint sogar das Umgekehrte der Fall zu sein, die Behandlung scheint die Toleranz herabzusetzen. Daher ist nach der Operation eine längere ärztliche Beobachtung und eine strenge antidiabetische Diät unerläßlich.

In dem folgenden dritten Falle gelang es hingegen durch die doppelseitige Unterbindung des Speichelganges in verhältnismäßig kurzer Zeit eine relativ große Kohlehydrattoleranz zu erreichen, so daß der Kranke unbeschadet wieder die Arbeit aufnehmen konnte und erhebliche Kohlehydratmengen anstandslos vertrug.

Fall 3. R-shikow, 40 Jahre alt, Friseur. Außer Fleckfieber früher nie krank gewesen. Seit dem September 1925 Trockenheit der Mundschleimhaut, quälender Durst, Kopfschmerzen. Mußte täglich 8—10 Glas Flüssigkeit trinken, die Sehschärfe nahm ab.

Status bei der Aufnahme: Stark abgemagerter, frühzeitig gealterter Mann, kann vor Schwäche nicht gehen; Acetongeruch aus dem Munde, unstillbarer Hunger und Durst; mäßige Anämie. 3790000 Erythrocyten, 4000 Leukocyten; 50% Hämoglobin. Blutzucker 0,280%; Harn sauer, spez. Gew. 1032; kein Eiweiß; Zucker 8,4%; Harnmenge 3750 ccm; reichlich Aceton und Acetessigsäure. Vom 8. bis 17. XII. Diät: 100 g Schwarzbrot, 200 g Milch, 150 g Eier, 400 g Kohl, 50 g Butter, 50 g Hafermehl. Im ganzen 50,6 g Eiweiß, 71,2 g Fett und 114,5 g Kohlehydrate; 1361 Calorien. Am 11. XII. im Tagesharn 189 g Zucker. 12. XII. wird die Kohlehydratmenge um 50 g auf 163,8 g erhöht bei insgesamt 1563 Calorien. Die Zuckerausscheidung stieg an diesem Tage auf 343 g. Am nächsten Tage betrug sie bei gleicher Diät 292 g. Vom 14. XII. Diät: Eier 100 g, Kohl 400 g, Schwarzbrot 200 g, Hafermehl 50 g, Butter 100 g, Fruchtbonbons 5 g, Milch 400 g. Insgesamt 79 g Eiweiß, 113 g Fett und 173 g Kohlehydrate; gleich 2241 Calorien. Die mit dem Harn ausgeschiedene Zuckermenge betrug am 15. XII. 162 g; 16. XII. 168 g; 17. XII. 171 g; 18. XII. 178 g. Am 18. XII. unter Lokal-

anästhesie Unterbindung beider Stenonscher Gänge. Bis zum 20. XII. bleibt die Zuckerausscheidung bei unveränderter Diät die gleiche: 170 g. Diurese erheblich abgenommen, Durstgefühl geschwunden, trinkt täglich 2500 ccm, scheidet 2700 ccm aus. Vom 20. XII. Verstärkung der Diät: 100 g Eier, 400 g Kohl, 50 g Hafergrütze, 50 g Butter, 5 g Fruchtbonbons, 400 g Milch, 50 g Fleisch und 1 Teller Kohlsuppe. Insgesamt Eiweiß 82 g, Fett 59 g, Kohlehydrate 243 g, gleich 2033 Calorien. Von dieser Zeit an nimmt die ausgeschiedene Zuckermenge erheblich ab Bis zum 2. I. 1926 werden täglich von 120—90 g Zucker ausgeschieden bei einer Diurese von 2500—3000 ccm. Am 2. I. Verpflanzung eines Stückchens der Submaxillaris unter die Haut des Halses. Diät bis zum 12. I. unverändert. Die täglich ausgeschiedene Zuckermenge betrug am 5. I. 68 g; 6. I. 70 g; 8. I. 60 g; 9. I. 48 g; 11. I. 77 g; 12. I. 33 g; 13. I. wird täglich 100 g Schwarzbrot hinzugegeben. Der Kranke erhält somit vom 13. I. bis 23. I. 96 g Eiweiß, 72 g Fett und 297 g Kohlehydrate. Im ganzen 2228 Calorien. Die Zuckerassimilation hat bedeutend zugenommen: Am 13. I. wurden 241 g assimiliert; am 14. I. 236 g; am 20. I. 231 g; am 21. I. 301 g usw. Die Zuckerausscheidung nahm dementsprechend ständig ab, und am 21. I. war der Kranke zuckerfrei bei einer Harnmenge von 1200—800 ccm und einer täglichen Flüssigkeitszufuhr von 1200—900 ccm. Blutzucker am 8. I. 0,102%; am 20. I. 0,142%. Vom 24. I Diät: 100 g Eier, 50 g Butter, 5 g Fruchtbonbons, 400 g Milch, 50 g Fleisch, 25 g Kakao und 1 Teller Kohlsuppe. Insgesamt 82 g Eiweiß, 69 g Fett und 276 g Kohlehydrate gleich 2063 Calorien. Bis zum 1. II. Spuren von Zucker im Harn, Blutzucker 0,114%. Seit dem 2. II. allgemeine Krankennahrung. Die tägliche Zuckermenge nahm sofort bis zu 50 g zu. Vom 8. II. wieder die oben angegebene Diät. Die Zuckerausscheidung beträgt die ganze Zeit über 30—40 g, der Blutzucker 0,114 bis 1,118%. Trotzdem hat sich das Allgemeinbefinden des Kranken bedeutend gebessert, die Harnmenge übersteigt nicht 1200 g; spez. Gew. 1019—1022. Der Kranke ist arbeitsfähig, ermüdet nicht und wird am 2. III. zur Aufnahme seiner Arbeit entlassen.

Somit sehen wir auch in diesem Falle, bei dem es durch die beiderseitige Unterbindung des Speichelganges und die Verpflanzung der Drüse gelungen war, die Zuckerausscheidung vollkommen zu beseitigen, den Blutzuckergehalt und die Harnmenge auf die Norm herabzudrücken, das Hunger- und Durstgefühl zum Verschwinden zu bringen und den Allgemeinzustand bedeutend zu heben, daß trotzdem eine einschneidende Diätänderung sofort eine erhebliche Verschlechterung des Zustandes zur Folge hatte, die dann durch eine entsprechende diätetische Behandlung nur wieder langsam behoben werden konnte.

Auf Grund dieser drei Beobachtungen können wir feststellen, daß die Unterbindung der Speichelgänge oder die Verpflanzung der Submaxillaris folgende Wirkung beim Diabetes zeigt: Abnahme der Harnmenge, Herabsetzung seines spezifischen Gewichts und der Zuckerausscheidung. In der Regel wird auch der Blutzuckergehalt vermindert und die Zuckertoleranz und die Resistenz gegen Infektionen erhöht. Viele der günstigen Veränderungen sind dauernd und unabhängig von der Diät. So nahm in unseren Fällen die Harnmenge nicht entsprechend dem Anwachsen der Zuckerausscheidung nach Diätfehlern zu, das Hunger- und Durstgefühl kehrten nicht wieder, doch ist natür-

lich eine Entscheidung, wieviel hierbei der Diät und wieviel den Operationen zuzuschreiben ist, recht schwierig. Eins steht jedenfalls fest, durch die angegebenen Operationen an den Speicheldrüsen kann die Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse nicht ausgeglichen werden. Andererseits konnten wir in allen unseren drei Fällen, die absichtlich keine kohlehydratfreie Diät erhielten, beobachten, daß nach der Operation die Toleranz gegenüber Kohlehydraten und die Assimilation derselben ständig zunahm. Diese Wirkung der Operation tritt nicht sofort, sondern erst etwa eine Woche nach ihr auf, d. h. gerade nach der Zeitspanne, die nach unseren experimentellen Versuchen notwendig ist, um sich die durch die Operation bedingte Metamorphose in den Speicheldrüsen entwickeln zu lassen. Diese ständig anwachsende Toleranz gegenüber Kohlehydraten ist das wichtigste Ergebnis unseres Verfahrens, das es vorteilhaft von der Insulinbehandlung unterscheidet.

Die operative Behandlung des Diabetes kann somit als wertvolle Hilfsmaßnahme betrachtet werden, durch die es gelingt, bei einer nur geringen Diätbeschränkung einen recht dauerhaften Ausgleich des Stoffwechsels zu erreichen. Auch bezüglich des Kohlehydratstoffwechsels zeitigt unsere Substitutionstherapie einen unmittelbaren Erfolg, der sich in einer Herabsetzung der Zuckerausscheidung und des Blutzuckers und einer Erhöhung der Zuckertoleranz äußert. Es steht daher zu hoffen, daß mit der weiteren Ausarbeitung der Methode auch die therapeutischen Erfolge beim Diabetes noch befriedigender werden.

(Aus dem Wissenschaftlichen Forschungslaboratorium des Lermontow-Kurortes, Ukraine, Odessa.)

Über den Einfluß der Kohlensäurebäder auf den Blutzuckerspiegel.

Von
Prof. L. B. Buchstab und **Dr. I. M. Sribner.**

(Eingegangen am 23. Dezember 1926.)

Die Frage der Wirkung von Kohlensäurebädern auf den Organismus ist bis heute, ungeachtet einer großen Zahl Untersuchungen, nicht genügend geklärt. In bezug auf den Einfluß des Kohlensäurebades auf den Blutzuckerspiegel bilden die Untersuchungen des letzten Dezenniums, die ihre Entstehung der Mikromethodik verdanken, keine Ausnahme; zwischen den Ergebnissen dieser Arbeiten besteht ein sehr beträchtlicher Gegensatz.

Arnoldi[1]), der als erster seine Untersuchungen über die Wirkung der Kohlensäurebäder auf den Blutzuckergehalt veröffentlichte, war zu dem Schlusse gelangt, daß kühle, nicht über 34° warme CO_2-Bäder einen Anstieg des Blutzuckers verursachen. *Groedel* und *Mez*[2]) konnten das nicht bestätigen und fanden bald eine Zu-, bald eine Abnahme des Blutzuckers. Da diese Autoren aber mit nicht ganz einwandfreier Methodik arbeiteten, untersuchte *Arnoldi*[4]) noch einmal diese Frage und erklärte seine ursprünglichen Anschauungen für irrtümlich, da die Wirkung der CO_2-Bäder bei der wiederholten Untersuchung sich durch eine Abnahme des Blutzuckers manifestierte. Einen derartigen Effekt konnte *Schott*[5]) bei den Nauheimer Kohlensäurebädern nicht feststellen. Ferner berührte diese Frage *Roubitschek*[6]); er fand einen Abfall des Blutzuckerspiegels bei Diabetikern unter dem Einflusse der Karlsbader CO_2-Bäder. Nicht unerwähnt darf auch die Arbeit von *Binswanger*[7]) bleiben, der Kaninchen in einer an Kohlensäure reichen Atmosphäre atmen ließ und dabei eine Zunahme von Zucker im Blute wahrnehmen konnte. Obwohl die letzteren Angaben für uns keinen absoluten Wert haben, da es sich um Einatmung von Kohlensäure handelte, so müssen wir sie immerhin berücksichtigen, wenn wir daran denken, daß seit *Winternitz*[8]) die Wirkung des Kohlensäurebades einigermaßen auf eine Bereicherung an Kohlensäure zurückgeführt wird.

Unser kurzer Überblick zeigt, wie sehr verwickelt die besagte Frage ist, und daher erachten wir es für statthaft, die beim systematischen Studium der Wirkung künstlicher CO_2-Bäder erhaltenen Daten zu publizieren. Unsere Beobachtungen wurden an 95 Sanatoriumspatienten angestellt mit nicht besonders starken Störungen des Herz-Gefäßsystems und des Verdauungsapparates; unter den Kranken waren auch einige wenige Diabetiker. Als Versuchspersonen dienten uns auch Gesunde. Kohlensäurebäder wurden durch Sättigung von Meerwasser mit CO_2 mittels des *Kiefer*schen Apparates hergestellt. Temperatur des Bades 33°—34° C. Die Blutzuckerbestimmungen geschahen unmittelbar vor dem Bade und dann nach dem Bade zu verschiedenen Malen in Abständen von 10—15 Min. Blut wurde nüchtern entnommen und die Zuckerbestimmung nach *Hagedorn-Jensen*[9]), der Exaktheit wegen, 2mal in jeder Portion ausgeführt. Zugleich untersuchten wir die Wirkung des Bades auf Puls und Blutdruck und bestimmten zu verschiedenen Malen die Alkalireserve des Blutes vor und nach dem Bade mit Hilfe der Methodik von *van Slyke*[10]). Wie aus nachstehender Tab. 1, welche die Ergebnisse, betreffend die Wirkung von Kohlensäurebädern auf den Blutzuckerspiegel, darstellt, ersichtlich ist, verminderte sich im allgemeinen der Blutzucker unter dem Einflusse der CO_2-Bäder. Bloß in einem geringfügigen Prozentsatz von Fällen fanden keine Veränderungen statt.

Tabelle 1.

Charakter der Schwankungen des Blutzuckerspiegels.	Anzahl der Fälle in absoluten Werten	Anzahl der Fälle in %. — Verhältnis zu der Gesamtzahl	Veränderung des Blutzuckerspiegels im Mittel
Abfall	64	79,0	—0,014
Anstieg	7	8,6	+0,007
Keine Veränderung	10	12,4	—
Im ganzen	81	100	—

Eine unbedeutende Anzahl von Fällen mit schwachem Zuckeranstieg muß eher auch zu dieser letzteren Gruppe gerechnet werden. Wie die Beobachtungen gezeigt haben, setzt der Abfall des Blutzuckerspiegels sofort nach dem Bade ein, tritt jedoch am stärksten nach 20 bis 30 Min. zutage und hält 1—2 Stunden an, worauf er verlischt. Einen dauernden Effekt in der Gestalt einer Nachwirkung während 2 Tage, wie *Arnoldi*[4]) angibt, bekamen wir nicht zu Gesicht. Aus unseren Beobachtungen geht im Gegenteil hervor, daß der aus seinem Gleichgewichte gebrachte Blutzuckerspiegel beharrlich seinem Ausgangspunkte zurückstrebt.

Tabelle 2.

Name	Schwankungen des Blutzuckerspiegels nach Tagen			Bemerkungen
	5/VIII	6/VIII	7/VIII	
Sen.	0,104%	0,107%	0,107%	vor dem Bade
„	0,100%	0,095%	0,098%	nach „ „
Sek.	0,106%	0,111%	—	vor „ „
„	0,097%	0,099%	—	nach „ „
Awk.	0,092%	0,100%	—	vor „ „
„	0,077%	0,083%	—	nach „ „
Iljuss.	0,106%	0,103%	—	vor „ „
„	0,095%	0,089%	—	nach „ „

Bei einem Patienten (F.), dessen Blutzuckerspiegel nach jedem Kohlensäurebade jäh abfiel, betrug der Blutzucker bei Beginn der Kur 0,078%, nach 20 Kohlensäurebädern 0,075%, bei einem anderen (B.) im Anfang der Kur 0,098%, nach 10 Bädern 0,100%, d. h. der Zuckerspiegel erlitt keine Veränderungen.

Um nachzuprüfen, inwiefern die von uns beobachteten Blutzuckerschwankungen für die Wirkung der Kohlensäurebäder charakteristisch sind, wurden Kontrolluntersuchungen über den Einfluß auf den Blutzuckerspiegel der Meerwasserbäder von der gleichen Temperatur vorgenommen, wie die Kohlensäure- und Luftbäder.

Insgesamt wurden bei diesen Kontrollbeobachtungen 14 Personen untersucht, wobei 8 Personen Meerwasserbäder von 12—15 Min. appliziert bekamen und 6 Luftbäder von 30—40 Min.

Es ergab sich, daß bei den Meerwasserbädern in 60% der Fälle eine Senkung des Blutzuckerspiegels statthatte, die jedoch weniger bedeutend war, als bei den Kohlensäurebädern (das Mittel aller Beobachtungen betrug 0,008%) und bei den Luftbädern erfuhr der Blutzuckerspiegel ganz geringfügige Schwankungen, immerhin aber deutete sich eine Tendenz zur Senkung an (das Mittel sämtlicher Beobachtungen betrug 0,005%). Zur Illustration führen wir als Beispiel an Schwankungen des Blutzuckerspiegels bei 2 Kranken, die mit Kohlensäure- und Meerwasserbädern behandelt wurden.

Tabelle 3.

Name	Zuckermenge in %		Bemerkungen
	CO_2-Bad	Meerwasserbad	
A. . . .	0,125%	0,112%	vor dem Bade
„ . . .	0,097%	0,110%	nach „ „
B. . . .	0,100%	0,098%	vor „ „
„ . . .	0,090%	0,095%	nach „ „

Von Interesse ist, daß *Gurowitsch*[11]) bei der experimentellen Nachprüfung der Wirkung von Salz- und Süßwasserbädern auf Tiere ebenfalls eine unbedeutende Blutzuckerabnahme konstatieren konnte, wobei diese Abnahme unter dem Einflusse von Salzwasserbädern etwas schärfer ausgesprochen war als bei Süßwasserbädern.

Die Ergebnisse der Kontrollversuche gestatten einerseits eine gewisse Abstufung in der Wirkung verschiedenartiger balneologischer Reize festzustellen, andererseits erhärten sie die Ausführungen über den Einfluß der CO_2-Bäder und verleihen ihnen eine größere Beweiskraft. Es unterliegt nun keinem Zweifel, daß die dabei konstatierte Senkung des Blutzuckerspiegels aus den Schranken der physiologischen Schwankungen tritt; die letzteren sind im Laufe des Tages sehr gering, was durch die Untersuchungen von *Mosenthal*, *Clausen* und *Hiller*[12]) bestätigt wird, die bei Blutzuckerbestimmungen im Laufe des Tages 8mal bis 0,12% fanden und bloß ein einziges Mal eine wenig einleuchtende Abweichung bis zu 0,090%; das andere Mal ergaben die Bestimmungen 8mal 0,12% und 1mal 0,1%.

Wie eingangs erwähnt, war der Bestand unserer Versuchspatienten ein mannigfaltiger. Darunter war auch eine kleine Gruppe von Diabetikern, bei der etwas länger zu verweilen notwendig ist, um sich über den stärkeren Effekt zu orientieren, der durch die Kohlensäurebäder bei dieser Gruppe in bezug auf den Blutzuckerspiegel ausgelöst wurde. Tab. 4 illustriert diese Wirkung.

Tabelle 4.

Nr.	Zuckergehalt im Blute		Zuckergehalt im Blute	
	Name	*Vor dem Bade*	*Nach dem Bade*	
1.	S.	0,260%	5 Min. nach dem Bade	0,248%
			30 „ „ „ „	0,240%
2	G.	0,196%	20 „ „ „ „	0,163%
3	Derselbe	0,188%	20 „ „ „ „	0,157%
4	N.	0,179%	20 „ „ „ „	0,145%
	Nach 60 Minuten. . .	0,172%	40 „ „ „ „	0,122%
5	K.	0,185%	20 „ „ „ „	0,168%
	Nach 60 Minuten. . .	0,183%	40 „ „ „ „	0,157%

Absolut wie auch relativ erhielten wir bei Diabetikern meist einen jäheren Abfall des Blutzuckerspiegels nach einem Kohlensäurebade. Es sei darauf hingewiesen, daß die hier ermittelten Werte mit großer Vorsicht im Sinne von Folgerungen zu verwenden sind. Wenn, wie man früher behauptete, bei Gesunden und bei Kranken, aber mit normalem Kohlenhydrat-Stoffwechsel, die Blutzuckerkurve in nüchternem Zustande im Laufe des Tages sehr wenig schwankt, und sogar der Hori-

zontalen sehr nahe sein kann [*Pollak*[13])], so erfährt der Blutzuckerspiegel bei den Diabetikern unter genau solchen Verhältnissen zuweilen erhebliche Veränderungen nach der Seite der Senkung hin. Um nachzuprüfen, inwiefern der konstatierte starke Abfall des Blutzuckerspiegels bei den Diabetikern wirklich von dem Kohlensäurebade abhängig ist, untersuchten wir einen Teil der Diabetiker in nüchternem Zustande an den Tagen, wo ihnen keine CO_2-Bäder appliziert wurden. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle mit dem durch CO_2-Bäder ausgelösten Effekte zusammengestellt.

Tabelle 5.

Nr.	Name	Tageszeit			Bemerkungen
		8 Uhr 30 Min.	9 Uhr 30 Min.	11 Uhr	
1	K. . . .	0,196%	0,200%	0,196%	ohne Bad
		0,185%	0,183%	0,157% 40 Min. nach d. CO_2-Bade	CO_2 „
2	G.	0,167%	—	0,150%	ohne Bad
		0,188%	0,157% 20 Min. nach d. Bade	—	CO_2 „
3	N.	0,181%	0,157%	0,119% 60 Min. nach der Einführ. von 12 Insulineinheiten	ohne „
		0,179%	0,172%	0,122% 40 Min. nach d. CO_2-Bade	CO_2 „

Der Effekt des Kohlensäurebades ist in allen 3 Fällen scharf ausgesprochen. Obwohl im letzten Falle die Tendenz zur Herabsetzung des Blutzuckerspiegels auch ohne Bad vorhanden war, so kam die Wirkung der letzteren immerhin in der Erniedrigung des Blutzuckerspiegels bis fast zu der Zahl zum Ausdruck, die durch Einverleibung von Insulin an einem vom Bade freien Tage erreicht werden konnten. Möglicherweise liegt in diesem Effekte des Kohlensäurebades der Aufschluß über die schon längst klinisch festgestellte sehr gute Wirkung solcher Bäder auf die Diabetiker [*Arnoldi*[4]), *Jacksch-Wartenhorst*[14])].

Es wäre natürlich verfrüht, weitgehende praktische Folgerungen daraus zu ziehen, da eine eingehendere experimentelle Bearbeitung der Frage im Sinne einer strengen Analyse aller Erscheinungen des therapeutischen Effekts notwendig ist.

Um sich in dem angeführten Material zu orientieren, wollen wir darauf hinweisen, daß die Wirkung der Kohlensäurebäder sich nach

der heutigen Auffassung im bedeutendem Maße auf die Kohlensäure zurückführen läßt, die ihren Einfluß auf zweierlei Wegen ausübt:

1. Durch Reizung der Haut und 2. durch Bereicherung des Blutes an Kohlensäure. Was den ersten Moment anlangt, so mißt eine ganze Reihe von Autoren: *Senator* und *Frankenhäuser*[15]), *Goldscheider*[16]), *Ernst Weber*[17]) u. a. der Reizung der Hautnervenendigungen eine große Bedeutung bei, wobei diese Reizung mechanischen, thermischen oder chemischen Charakters sein kann. Die Bereicherung des Blutes an Kohlensäure ist z. T. ebenfalls eine schwer zu bestreitende Tatsache. Wenn auch Meinungsverschiedenheiten bestehen, so bloß darüber, auf welche Weise diese Bereicherung zustande kommt. *Winternitz*[8]) besteht auf der percutanen Resorption der CO_2. *Groedel*[3]) hingegen hält das für wenig wahrscheinlich und läßt nur eine Herabsetzung der CO_2-Abgabe durch die Haut zu. Die Versuche von *Beerwald* und *Heide*[18]) wiesen auf einen durchaus anderen Weg hin, auf dem die Kohlensäure ins Blut gelangt: sie konstatierten nämlich in der Luft über der Wanne eine zuweilen sehr beträchtliche, um einige Prozente Zunahme dieses Gases. Nach *Barth*[19]) ist diese Kohlensäurezunahme in der Luft der Kurorte sogar von großer Bedeutung und er empfiehlt, diesen Umstand bei den Kranken zu verwerten, die keine Bäder vertragen. Wie dem auch sei, eine Vermehrung der CO_2 im Blute läßt sich nach dem Kohlensäurebad konstatieren. Das ist durch direkte Versuche von *Freund*[20]) nachgewiesen, welcher, der Vene vor und nach dem Kohlensäurebad entnommenes Blut analysierend, darin nach dem Bade gesteigerte CO_2-Menge fand. Dafür sprechen auch unsere Beobachtungen über die Alkalireserve im Blute. Die von uns vorgenommenen Bestimmungen der letzteren mit *van Slykes* Methode haben gezeigt, daß die Alkalireserve nach dem Kohlensäurebade sich vermehrt, was als Zeichen der Bereicherung des Blutes an Kohlensäure dient. Diese Vermehrung ist anscheinend eine zeitweilige; da wir zuweilen bereits 10 Min. nach dem Kohlensäurebade die Alkalireserve herabgesetzt fanden. Dies wird begreiflich, wenn man daran denkt, daß die ins Blut gelangte Kohlensäure eine Erregung des Atmungszentrums hervorruft, was eine von vielen Untersuchern konstatierte Steigerung der Lungenventilation (Vertiefung und zuweilen auch Frequenzvermehrung der Atmung) während des Kohlensäurebades und nach demselben zur Folge hat.

Für unsere Untersuchung ist diese Frage nach der Anreicherung des Blutes an Kohlensäure deshalb von Interesse, weil Arbeiten vorliegen, die vom Zuckergehalt im Blute unter dem Einflusse dessen Sättigung mit Kohlensäure handeln. Alle diese Arbeiten bei *Hamburger*[21]) beginnend, der defibriniertes Blut direkt mit Kohlensäure sättigte, und mit *Binswanger*[7]) endigend, der zu der einzuatmenden Luft ein erheb-

liches Prozent Kohlensäure beimengte, sprechen übereinstimmend dafür, daß unter dem Einflusse der CO_2-Sättigung die Blutzuckermenge zunimmt. Somit ist, unter Berücksichtigung der von uns erhaltenen Ergebnisse, anzunehmen, daß beim Kohlensäurebade, ungeachtet einer Bereicherung des Blutes an CO_2, Faktoren vorhanden sind, die ein Übergewicht und zudem ein beträchtliches nach der Seite einer Blutzuckerspiegelherabsetzung hin geben. Welches sind diese Faktoren? Wenden wir uns den von uns über den Einfluß von Kohlensäurebädern auf das Herz-Gefäßsystem gesammelten Daten zu. Unter der Wirkung dieser Bäder beobachteten wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Pulsverlangsamung und bei einem beträchtlichen Prozent (40) der Fälle Blutdrucksenkung. In der Literatur herrschen über diese Frage große Gegensätze, immerhin aber macht sich in bezug auf die Pulsverlangsamung mehr Übereinstimmung bemerkbar als in bezug auf den Blutdruck, der bei Temperaturen, die den unserigen entsprechen, wie die einen annehmen, abfällt [*Strassburger*[22]), *Schott*[5]) und neuerdings *Hediger*[23])], und nach der Meinung der anderen ansteigt [*Fellner*[24]), *Weiss* und *Kommerell*[25])].

Stellen wir alle von uns ermittelten Daten zusammen, so sehen wir, daß die Kohlensäurebäder Blutzuckerspiegelabfall, Pulsverlangsamung und in einer bedeutenden Zahl der Fälle Blutdrucksenkungen veranlaßten. Um dieses tatsächliche Material durch eine gemeinsame Grundidee zu verbinden, wollen wir jedes der von uns festgestellten Symptome einer besonderen Analyse unterziehen.

Der Blutzuckerspiegel wird durch das sympathische und parasympathische Nervensystem reguliert. Eine Blutzuckerabnahme kommt, wie *Corrals*[26]) Arbeiten aus *Aschers* Laboratorium gezeigt haben, bei der Reizung der peripheren Vagusendigung zustande. Indem *Eiger*[27]) Ästlein des Vagus dicht bei einem Leberläppchen reizte, erzielte er im Einklang mit dem Besagten beim Durchströmen der Leber mit 0,15 proz. Zuckerlösung eine Glykogenzunahme in diesem Leberläppchen im Vergleich zu dem Kontrollexemplar. *Rafael*[28]), *Wertheimer* und *Battez*[29]) erzeugten Glykosurie durch Einverleibung von Atropin, eines Giftes, das die Vagusendigungen lähmt; *Falta*, *Neuburg* und *Nobil*[30]) zeigten, mittels Atropin- und Pilocarpininjektionen, daß eine Lähmung der Vagusendigungen die Adrenalinglykosurie steigert und deren Reizung diese Glykosurie sistiert. Folglich läßt man heute, trotz einiger Widersprüche in dieser Frage [*Bornstein*[31])], die Auffassung gelten, daß der Vagustonus mit einem Abfall des Blutzuckerspiegels zusammenhängt [*Dresel*[30]), *Glaser*[31])]. Ohne bei dem zweiten unserer Symptome zu verweilen, das sich nahezu stets nach dem Kohlensäurebade einstellt und bis zu einem gewissen Grade auf einen gesteigerten Vagotonus hinweist, gehen wir zu den Ergebnissen über, die in bezug auf den Blutdruck

erhalten wurden. Hier ergab sich in 40% der Fälle Senkung, in 40% Steigerung und in den anderen Fällen ein unveränderter Stand des Blutdrucks; bloß in 40% der Fälle entsprach der Blutdruck dem, was wir als Folge der Steigerung des Vagustonus zu erwarten berechtigt waren. Wie müssen aber in Erwägung ziehen, daß die Wechselwirkung verschiedener Faktoren, die die Höhe des Blutdrucks beeinflussen (und im besonderen die Breite der Blutbahn) in unseren Fällen eine höchst komplizierte und schwer zu lösende Aufgabe darstellen. Zudem wissen wir aus den Arbeiten der letzten Zeit, daß in Wirklichkeit eine volle Übereinstimmung aller mit diesem oder jenem Teile des vegetativen Nervensystems zusammenhängenden Symptome nie vorkommt. Verschiedene Regionen, die vom parasympathischen oder sympathischen System innerviert werden, legen hinsichtlich der Unterordnung besagtem System gewissermaßen ein ungleiches Verhalten an den Tag [*Stahl* und *Bahn*[33])]. Eine Arbeit von *Pletnew*[34]) bestätigt diese Tatsachen experimentell.

Unter dem Eindrucke der erörterten Tatsachen gelangen wir nun zu der Überzeugung, daß die Wirkung des Kohlensäurebades letzten Endes eine Tonussteigerung des parasympathischen Nervensystems zur Folge hat. In einem Vortrage über die Wirkung von Thermalbädern weist *Schober*[35]) ebenfalls darauf hin, daß die Umstimmung des Organismus unter dem Einflusse der Bäderwirkung sich auf den Tonus dieser oder jener Region des vegetativen Nervensystems, vornehmlich des parasympathischen, zurückführen läßt. Die interessanten Untersuchungen von *Ernst Friedrich Müller*[36]) haben einen wirklich innigen Zusammenhang zwischen dem vegetativen Nervensystem und der Haut gezeigt, welche die von ihr aufgenommenen Reizungen an das parasympathische Teil dieses Systems befördert.

Selbstverständlich sind wir jetzt noch nicht imstande, uns die Einzelheiten dieses komplizierten Reflexes vorzustellen. Möglicherweise spielt hier auch das endokrine System in Gestalt dieser oder jener Drüse mit. Ist das der Fall, so können wir, uns *Groedels*[37]) Schemas bedienend, sagen, daß die Haut in eine Kette eingeschaltet ist, deren Glieder in dieser Reihenfolge angeordnet sind: Haut—parasympathisches Nervensystem — endokrine Drüse — erfüllendes Organ.

Wie dem auch sei, ist eine endokrine Drüse in die reflektorische Kette eingestellt oder wird die Erregung von dem parasympathischen Nervensystem direkt auf das Erfüllungsorgan geleitet (als letzteres können in unserem Falle im speziellen Leberzellen fungieren), dieses Schema ist im allgemeinen durchaus annehmbar, da sich in dasselbe alle bei unserer Untersuchung festgestellten Tatsachen einfügen lassen. Bei dieser Deutung findet auch die Gradation eine Erklärung, die von uns bei der Zusammenstellung der Wirkung von Kohlensäure-, See-

wasser- und Luftbädern beobachtet wurde und nicht allein an den Schwankungen des Blutzuckerspiegels verfolgt werden konnte, sondern in vollem Einklang hiermit auch an den Daten über Puls und Blutdruck. Die Reizungsintensität war unterschiedlich und löste eine entsprechende Reaktion des Arbeitsorgans aus, folglich war die Differenz zwischen der Wirkung verschiedener Reize quantitativ, nicht qualitativ. Die Umstimmung des Organismus geschah auf dem gleichen Wege über das vegetative Nervensystem und zwar über die Tonussteigerung des Vagus.

Auf diese Folgerungen wollen wir uns beschränken. Absichtlich übergehen wir mit Schweigen noch eine ganze Reihe von Fragen, die mit dem Mechanismus der Wirkung von Kohlensäurebädern zusammenhängen, im besonderen die Frage über den Einfluß der Bereicherung des Blutes an Kohlensäure, die hier nur flüchtig berührt wurde, insoweit all dies über den Rahmen der vorliegenden experimentellen Untersuchung hinausgeht.

Zusammenfassung.

Unter dem Einflusse künstlicher Kohlensäurebäder (aus Meerwasser) von 33—34 °C geschah eine Verschiebung des Blutzuckerspiegels nach der Seite des Abfalls hin, was besonders stark bei Diabetikern ausgesprochen war. Die Meerwasser- und Luftbäder übten auf den Blutzuckerspiegel eine ähnliche herabsetzende Wirkung aus, die jedoch schwächer zum Ausdruck kam, als bei den Kohlensäurebädern; besonders geringfügige Schwankungen wurden bei den Luftbädern beobachtet. Da mit der Verminderung der Blutzuckermenge eine gleichzeitige Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung in beträchtlichem Prozentsatz stattfanden, so darf man den Wirkungsmechanismus dieser Bäder gewissermaßen auf eine Tonussteigerung des parasympathischen Nervensystems, des Vagus zurückführen. Der letztere ist ein Glied in der reflektorischen Kette, deren Anfangspunkt in der Haut liegt. Die Differenz der Effekte bei den Kohlensäure-, Meerwasser- und Luftbädern hängt von der ungleichen Stärke des Reizes ab; zwischen ihnen besteht nur ein quantitativer, kein qualitativer Unterschied.

Literatur.

[1]) *Arnoldi, V.*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 23. — [2]) *Groedel* und *Mez*, Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therapie 1917, Nr. 21. — [3]) *Groedel, Fr.*, Physikalische Therapie der Herz-, Gefäß- und Zirkulationsstörungen. Berlin 1925. — [4]) *Arnoldi*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 20. — [5]) *Schott*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 30. — [6]) *Roubitschek*, Arch. f. Balneol. u. med. Klimatol. 1925, H. 2. — [7]) *Binswanger*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **193**, 296. 1922. — [8]) *Winternitz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **72**. 1902. — [9]) *Hagedorn* und *Jensen*, Biochem. Zeitschr. **135**. 1923. — [10]) *van Slyke* and *Cullen*, Journ. of biol. chem. 1917, Nr. 30. — [11]) *Guro-*

witsch, Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie **29**, H. 3. 1924. — [12]) *Mosenthal, Clausen, Hiller*, Arch. of internal. med. **21**, 93. 1918; zit. nach *Pollak*. — [13]) *Pollak, L.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**. 1923. — [14]) *Jacksch-Wartenhorst*, Arch. f. Balneol. u. med. Klimatol. 1925, H. 2. — [15]) *Senator* und *Frankenhäuser*, Therapie d. Gegenw. 1904. — [16]) *Goldscheider*, Med. Klinik 1911, Nr. 20. — [17]) *Weber, E.*, Die Wirkung natürlicher und künstlicher Kohlensäurebäder. Berlin 1919 und Therapie d. Gegenw. 1917. — [18]) *Beerwald* und *Heide*, Med. Klinik 1909, Nr. 19. — [19]) *Barth*, Über das Problem der Wirkung der natürlichen Kohlensäurebäder. München: Otto Gmelin 1925. — [20]) *Freund, E.*, Arch. f. Balneol. u. med. Klimatol. 1925, H. 1. — [21]) *Hamburger*, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Bd. I, S. 266. Wiesbaden 1902. — [22]) *Straßburger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **82**. 1905. — [23]) *Hediger*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 17. — [24]) *Fellner*, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 24; Med. Klinik 1909, Nr. 34. — [25]) *Weiss* und *Kommerell*, Sammlung klin. Vorträge 1915, Nr. 711/714. — [26]) *Corall*, Zeitschr. f. Biol. **68**. 1915; zit. nach *Pollak*. — [27]) *Eiger*, Zentralbl. f. Phys. **30**. 1915; zit. nach *Pollak*. — [28]) *Rafael*, Dtsch. med. Wochenschr. S. 456, zit. nach *Pollak*. — [29]) *Wertheimer* und *Battez*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **66**. 1909 und **67**. 1909; zit. nach *Ppllak*. — [30]) Zit. nach *Dresel*, Erkrankungen des vegetativen Nervensystems aus der „Speziellen Pathologie iund Therape innerer Krankheiten", herausgegb. von Fr. Kraus und Th. Brugsch. Bd. X, 3. Teil. — [31]) *Bornstein* und *Vogel*, Biochem. Zeitschr. **118**. 1921. — [32]) *Glaser*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 33. — [33]) *Stahl* und *Bahn*, Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie **29**. 1924. — [34]) *Pletnew*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**. 1926. — [35]) *Schober*, Arch. f. Balneol. u. med. Klimatol. 1925, H. 3. — [36]) *Müller, Ernst Friedrich*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 912; Nr. 7, 21, 25, S. 125. 1925. — [37]) *Groedel*, Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie **30**. 1925.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Dorpat. — Direktor: Prof. *E. Masing.*)

Über experimentelle Polyglobulie durch Blutgifte.

Von
Dr. med. A. Arrak.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Januar 1927.)

Einleitung.

Durch Blutgifte erzeugte anämische Zustände sind schon vielfach und eingehend untersucht worden. Dabei haben manche Forscher schon vor Jahrzehnten bemerkt, daß dieselben Gifte, die zerstörend auf das Blut wirken und anämisch machen, unter Umständen auch entgegengesetzt wirken können, d. h. eine Vermehrung der Erythrocytenzahl im Kubikmillimeter, also eine Polyglobulie zu erzeugen vermögen.

Ein Hinweis, daß Blutgifte polyglobulisierend wirken können, findet sich bei *Battistini* und *Rovere*[1]), die bei chronischer Vergiftung mit Pyrodin zuerst eine Vermehrung der roten Blutkörperchen fanden, der dann eine schnelle Verminderung ihrer Zahl folgte. Dieselbe Erscheinung soll schon früher bei Pyrodinvergiftung *Mazzoni*[2]) beobachtet haben, und ähnliches sahen auch *Schustroff*[3]) und *Syllaba*[4]) bei Anwendung anderer Blutgifte.

Syllaba scheint aber der erste gewesen zu sein, der außer dieser schnell vorübergehenden Vermehrung der Erythrocytenzahl am Anfang der Versuche, auch eine andauernde Vermehrung gefunden hat. Er versuchte mit Toluylendiamin, Pyrogallol, Glycerin, Cyklamin und destilliertem Wasser die klinischen Erscheinungen der perniziösen Anämie bei Hunden hervorzurufen. Dabei hat er gefunden, daß in manchen Fällen nicht eine Anämie, sondern im Gegenteil eine ausgesprochene „Plethora", d. h. eine Steigerung der Zahl der roten Blut-

---

[1]) Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **9**, 325. 1898.
[2]) Zit. *Battistini* und *Rovere*, l. c.
[3]) Inaug.-Diss. Moskau 1915.
[4]) Sbornik klinicky **1** u. **2**, 1901. Ref. Fol. haematol. **1**. 1904.

körperchen und Vermehrung des Hämoglobingehaltes sich entwickelte. So hat eines von den Versuchstieren nach 42tägiger Dauer des Versuches 37% Erythrocyten und 21,6% Hämoglobin mehr gehabt als am Anfang. Im allgemeinen fand er, daß bei jüngeren und kräftigeren Tieren, auch bei Anwendung von minder giftigen Präparaten, die ,,plethorisierende" Wirkung überwog, während bei alten heruntergekommenen Tieren und nach giftigeren Präparaten stets die anämisierende Wirkung zur Geltung kam.

Dann gibt noch *Wyssotsky*[1]) an, daß Blutgifte in kleinen Dosen polyglobulisierend wirken. Seine Versuche sind aber nicht gerade beweisend für eine solche Wirkung der Blutgifte. Erstens hat er nur zwei Versuche mit kleinen Dosen von Phenylhydrazin angestellt. Eines von den Versuchstieren hatte kurz vordem eine schwere Phenylhydrazinanämie durchgemacht, erhielt dann zum Schluß der Regenerationsperiode kleine Dosen von Phenylhydrazin und wurde polyglobulisch. Hier könnten aber die während der Anämie aufgetretenen hyperplastischen Veränderungen in den blutbildenden Organen nachgewirkt haben. Das zweite Versuchstier hat nur einmal eine bemerkenswerte Vermehrung der Erythrocytenzahl gezeigt (650000), die sonstigen Steigerungen der Erythrocytenzahl schwanken um 200000 und sind damit noch innerhalb der Fehlergrenzen.

Hertz und *Erlich*[2]) haben Kaninchen mit kleinen Dosen von Toluylendiamin behandelt, erzielten bei sechs Tieren von sieben eine Polyglobulie und wollen diesen Zustand mehrere Monate aufrecht erhalten haben. Doch zeigen ihre Protokolle, daß *andauernd* polyglobulisch eigentlich nur drei Versuchstiere gewesen sind. Bei einem Tier findet sich nur anfangs eine Vermehrung der Erythrocyten, der eine Verminderung folgt. Zwei Tiere, und zwar diejenigen, die am längsten im Versuch waren, haben kleine Dosen Toluylendiamin mit Pausen bis zu 4 Wochen erhalten, durchschnittlich nach 8 bzw. 10 Tagen. Die gefundenen Steigerungen der Erythrocytenzahl sind wohl, wenn man die kurze Dauer der Blutgiftpolyglobulie bedenkt, was *Hertz* und *Erlich* auch selbst betonen, analog denen am Anfang der Vergiftung gefundenen, als akute aufzufassen; man darf hier schwerlich von einer mehrere Monate andauernden Polyglobulie durch Blutgifte sprechen.

Eppinger[3]) gab einem Kranken mit Polycythämie (*Vaquez*) täglich 0,5 g Toluylendiamin, um die Erythrocytenzahl herabzudrücken, und fand statt dessen eine Vermehrung ihrer Zahl, was er durch Knochenmarkreizung mittels Toluylendiamin erklärt. Doch ist aus seinem Protokoll nicht ersichtlich, daß gerade das Toluylendiamin diese Ver-

---

[1]) Inaug.-Diss. Moskau 1904.
[2]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**, 43. 1914.
[3]) Hepato-lienale Erkrankungen. Berlin 1920, S. 506.

mehrung der Erythrocyten bewirkt hat. Der Kranke hatte am 7. II. 7,2 Mill. Erythrocyten, am 20. II. 8,4 Mill.; vom 20. II. bis 26. II. erhielt er Toluylendiamin und am 1. III. betrug die Zahl der Erythrocyten 9,08 Mill. Aus diesen Zahlen kann man ebensogut ersehen, daß das Toluylendiamin gar nicht gewirkt hat, und die schon vor der Behandlung im Steigen begriffene Erythrocytenzahl noch während der Behandlung fortgedauert hat.

Endlich gibt *Schustroff*[1]) an, daß kleine Dosen von Phenylhydrazin zuerst einen unbedeutenden Erythrocytenzerfall, dann aber eine starke Knochenmarksreizung bewirken, die sich in einer Polyglobulie und in einer beträchtlichen Zunahme von jungen Blutbildungsformen im peripherischen Blute äußert. Ebenso sollen kleine Dosen von Arsenik, Pyrodin, Helminthengift, Kobralecithin, Saponin, Äther und Natrium glycocholicum wirken, ähnlich auch die Hämotoxine bakterieller Herkunft. Näher ist *Schustroff* in seinen Arbeiten auf diese Frage nicht eingegangen.

Mehr habe ich in der Literatur über die polyglobulisierende Wirkung der Blutgifte nicht finden können. Wie diese Übersicht ergibt, bleibt es offen, ob und wie weit es möglich ist, mit Blutgiften eine anhaltende Vermehrung der Erythrocytenzahl zu erzeugen. Breitere experimentelle Untersuchungen darüber fehlen. Und doch ist diese Frage nicht nur theoretisch interessant, sondern vielleicht auch praktisch für die Behandlung von Anämien bedeutungsvoll. Daher habe ich eine Versuchsreihe angestellt, die bezweckte festzustellen:

1. Ob und wie weit tatsächlich Blutgifte, die in größeren Dosen schwere Anämien machen, in kleinen Dosen entgegengesetzt wirken.
2. Auf welche Weise diese polyglobulisierende Wirkung zustande kommt.
3. Ob es dabei zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt.

Zur Methodik.

Sämtliche Versuche wurden an Kaninchen angestellt, die mit Toluylendiamin und Pyrodin in wässerigen Lösungen behandelt wurden, und zwar 12 Kaninchen mit Toluylendiamin und 7 mit Pyrodin. Beide Gifte wurden meist in 48stündigen Intervallen subcutan injiziert. Die Versuche dauerten bis zu 5 Monaten.

Bestimmt wurde der Hämoglobingehalt nach *Sahli*, die Zahl der Erythro- und Leukocyten in der Bürkerschen Kammer, das Blutkörperchenvolumen, die osmotische Resistenz der Erythrocyten, die Zahl der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten; endlich wurde das Knochenmark, die Leber, die Milz und die Nieren untersucht.

Der Fehler bei der Hämoglobinbestimmung betrug nicht über 5%, ebenso bei der Erythrocytenzählung. Bei der Leukocytenzählung war der Fehler 15—20%.

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 490. 1921; Fol. haematol. **28**, 281. 1923. — *Schustroff* und *Vlados*, Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 495.

Das Blutkörperchenvolumen wurde nach Hirudinzusatz nach der refraktometrischen Methode von *Alder*[1]) bestimmt, z. T. auch parallel nach *Bönnigers* Hämatokritenmethode. Beide Methoden sind durchaus brauchbar, nur erhält man mit der Bönnigerschen Methode meistens etwas größere Werte, als mit der refraktometrischen. Der Fehler bei der refraktometrischen Methode betrug etwa 0,5—1 Volum/%, zuweilen etwas mehr, aber nie über 2 Volum/%. Die Blutentnahme für sämtliche Untersuchungen geschah aus den mit Äther hyperämisch gemachten kleinen Ohrvenen.

Vitalgefärbt wurde das Blut mit Brillantkresylblau-*Giemsa* nach *Schilling*[2]), oft parallel auch im nativen Präparate. Hier sei bemerkt, daß die Ausstriche ungefähr 15 Min. in der feuchten Kammer stehen müssen; die von *Schilling* angegebenen 5—10 Min. sind oft nicht ausreichend. Auf Polychromasie wurde mit Methylenblau gefärbt.

Die Bestimmung der Zahl der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten geschah in Ausstrichpräparaten, in denen die Erythrocyten in gleichmäßiger Schicht ausgebreitet waren, nach Gesichtsfeldern. Es wurde die Zahl der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten in ungefähr 20 Gesichtsfeldern bestimmt und davon die Durchschnittszahl genommen. Die Methode erwies sich als vollständig ausreichend; bei Kontrollbestimmungen waren die Werte meistens übereinstimmend, oder unterschieden sich nur um einige Zellen.

Die osmotische Resistenz der Erythrocyten wurde an gewaschenen Erythrocyten, oft auch parallel an ungewaschenen geprüft. Ein nennenswerter Unterschied zwischen der Resistenz der gewaschenen und ungewaschenen Erythrocyten war nicht zu finden. Die Resistenzbestimmung wurde bei allen Tieren 3 mal gemacht, vor, während und am Ende des Versuches, und zwar mit denselben Kochsalzlösungen.

Zur histologischen Untersuchung wurden die Organstückchen in Alkohol absolutus, bzw. in Formalin oder in Orthscher Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Gefärbt wurden Schnitte mit Giemsa-Lösung, Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson*; die Gefrierschnitte mit Scharlachrot. Für die Hämosiderinfärbung wurden parallel Turnbullblau- und Berlinerblaumethoden gebraucht.

Bei 6 Toluylendiamin- und 5 Pyrodintieren wurden noch die Knochenmarkszellen in Ausstrichpräparaten differenziert, nach der von *Hollmann*[3]) und *Masing*[4]) zu ähnlichen Zwecken angewandten Methode. Vor den Versuchen wurde den Tieren eine Rippe reseziert, aus dem Rippenmark Ausstriche verfertigt und nach *Pappenheim* mit *May-Grünwald-Giemsa* gefärbt. Ebensolche Präparate wurden am Ende des Versuches, bei der Sektion, aus Rippenmark und Femurmark gemacht. Gezählt wurden bei der Differenzierung die Markzellen nach Gesichtsfeldern, jedesmal im ganzen 1000 Zellen, in 3 Gruppen, und zwar Erythroblasten, Myeloblasten und granulierte Zellen.

1. Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl bei der Polyglobulie durch Toluylendiamin und Pyrodin.

Fast bei allen Tieren, die mit kleinen Dosen von Toluylendiamin oder Pyrodin behandelt wurden, entwickelte sich ein ausgesprochener Zustand von Polyglobulie. Nicht mit Polyglobulie hat reagiert eines von den Toluylendiamintieren und eines von den Pyrodintieren, während die anderen alle mit kleinerer oder größerer Steigerung des Hämoglobin-

[1]) Zeitschr. für klin. Med. 88, 72, 1919.
[2]) Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1924, S. 19.
[3]) St. Petersb. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29.
[4]) Inaug.-Diss. Dorpat 1908.

gehaltes und der Erythrocytenzahl reagiert haben. Als Beispiele der Toluylendiaminpolyglobulie gebe ich hier die folgenden Kurven.

Versuche mit Toluylendiamin.

Abb. 1. Versuch 5.

Abb. 2. Versuch 6.

Erklärungen zu den Abbildungen 1—11.

——— Zahl der Erythrocyten im Kubikmillimeter. ······· Hämoglobingehalt nach Sahli. – – – – Zahl der vitalgefärbten Erythrocyten im Gesichtsfelde. –·–·– Zahl der polychromatischen Erythrocyten im Gesichtsfelde. → Die Tage der Giftinjektionen; die Zahlen dabei bedeuten die Dosis; wo bei den Pfeilen keine Zahl steht, wurde die vorherige Dosis gegeben.

Abb. 3. Versuch 7.

Abb. 4. Versuch 9.

Abb. 5. Versuch 10.

Abb. 6. Versuch 11.

Abb. 7. Versuch 12.

Bei den Toluylendiamintieren stieg die Erythrocytenzahl, wie aus den Kurven zu ersehen, verschieden schnell; bei einem Teil allmählich und langsam, ungefähr in 2—6 Wochen bis zum Maximum.

Bei manchen Tieren war aber die höchste Zahl der Erythrocyten schon nach der ersten Einspritzung, oder den ersten Einspritzungen, erreicht. So hat Tier 6 auf die erste Einspritzung mit einer Vermehrung der Erythrocyten um 1 Mill. reagiert, ein anderes (9) zeigte eine ebensogroße Vermehrung nach der dritten Injektion. Einem so schnellen Anstieg folgte aber meistens eine kleinere oder größere Senkung ihrer Zahl, aber nie bis zur Norm. Nachher folgte dann meist ein neuer Anstieg, aber in langsamerem Tempo.

Bei einem Tier, dessen Kurve hier nicht angegeben ist, kam es zu einzelnen Steigerungen der Erythrocytenzahl, denen jedesmal eine Senkung bis zur Anfangsnorm folgte, so daß die Erythrocytenkurve hier nur aus Steigerungen und Senkungen ohne *anhaltende* Polyglobulie bestand.

Gar keine Polyglobulie bekam nur eines von den Tieren. Diesem wurde ebenso wie den anderen anfangs 0,01 g Toluylendiamin pro Kilo Körpergewicht injiziert; darauf fiel die Erythrocytenzahl um 1 Mill.

Unter der Voraussetzung, daß die Dosis zu groß gewesen, wurde fortlaufend nur die Hälfte der vorherigen Dosis gegeben, das Tier blieb aber dessen ungeachtet anämisch; erst im Laufe der fünften Versuchswoche fing die Erythrocytenzahl an, sich der Anfangsnorm zu nähern, sank aber wieder, bevor sie dieselbe erreichte. Es wurde jetzt eine Pause eingeschaltet und ungefähr im Laufe einer Woche hatte die Erythrocytenzahl die Anfangsnorm erreicht. Jetzt wurde dem Tier 0,002 g Toluylendiamin pro Kilo Körpergewicht injiziert. Am Anfang stieg die Zahl der Erythrocyten um 800000, sank aber bald sehr rapid von 6,5 Mill. auf 3 Mill. Da keine Hoffnung mehr bestand, eine Polyglobulie zu erzielen, wurde der Versuch aufgegeben. Bei der Sektion erwies sich das Tier als vollkommen gesund. Dabei war es aus einem Wurf mit dem Tier 5, bei welchem die Vermehrung der Erythrocyten 45,5% erreichte. Vielleicht bestand eine individuelle Überempfindlichkeit des Tieres gegen Toluylendiamin, die im Laufe des Versuches noch zuzunehmen schien; so wirkte am Ende des Versuches 0,002 g Toluylendiamin pro Kilo Körpergewicht stärker anämisierend als 0,01 g am Anfang. Sehr verschiedene Empfindlichkeit der Kaninchen gegen Blutgifte wird auch von *Domarus*[1]) betont.

Die *Pyrodintiere* verhielten sich im allgemeinen in bezug auf die Erythrocytenzahl ähnlich den Toluylendiamintieren. Eine Übersicht über die Pyrodinglobulie geben die folgenden Kurven (Abb. 8—11).

Im Ganzen steigen hier bei der Pyrodinvergiftung die Erythrocytenkurven langsamer an, als in den Toluylendiaminversuchen. Die Vermehrung der Erythrocyten setzte bei den meisten Tieren schon am Anfang des Versuches ein, bisweilen nach geringer, schnell vorübergehender Abnahme (dieselbe Erscheinung findet sich übrigens auch bei manchen Toluylendiamintieren). Nicht selten wurde die höchste Erythrocytenzahl erst im Laufe von $1^1/_2$—2 Monaten erreicht, woran wahrscheinlich die zu kleinen Pyrodindosen schuld waren; wurden die Dosen vorsichtig gesteigert, so nahm die Zahl auch schneller zu.

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 319. 1908.

Abb. 8. Versuch 14.

Abb. 9. Versuch 16.

Abb. 10. Versuch 18.

Abb. 11. Versuch 19.

Was die Schwankungen der Erythrocytenzahlen bei der Blutgiftpolyglobulie betrifft, so ist zu sagen, daß größere spontane Schwankungen selten waren. Größere Abstürze der Erythrocytenzahl fanden sich in der Regel nur nach Erhöhung der Dosen, waren also wohl bedingt durch Überdosierung.

Die höchsten Steigerungen der Erythrocytenzahl waren bei Toluylendiamintieren 15,5—60%, im Mittel 26,2%, bei Pyrodintieren 13,8 bis 37,8%, im Mittel 22% der Ausgangszahl. Ebensogroße Steigerungen der Erythrocytenzahl haben auch *Hertz* und *Erlich*[1]) mit Toluylendiamin bekommen, sie geben 25—50% an.

Gleichzeitig mit der Erythrocytenzahl stieg auch der Hämoglobingehalt, aber gewöhnlich relativ weniger, als die Erythrocytenzahl. *Hertz* und *Erlich* sahen bei der Toluylendiaminpolyglobulie den Hämoglobingehalt hinter der Erythrocytenzahl beträchtlich zurückbleiben. In meinen Versuchen ging (s. die Kurven) die Vermehrung des Hämoglobingehaltes mit der Erythrocytenzahl verhältnismäßig gut parallel, hatte aber, wie schon gesagt, meistens die Neigung, etwas nachzubleiben. Doch kam auch das Umgekehrte vor. So zeigten zwei Toluylendiamintiere und drei Pyrodintiere eine relativ größere Vermehrung des

[1]) l. c., S. 680.

Hämoglobingehaltes, also einen *erhöhten* Färbeindex, die Toluylendiamintiere freilich nur unbedeutend.

Von den Pyrodintieren zeigten gerade diejenigen, deren Erythrocytenzahl nur wenig stieg, eine deutliche Vermehrung des Hämoglobingehaltes. Zwei von ihnen hatten einen maximalen Färbeindex von 1,15 bzw. 1,22.

Die höchsten Steigerungen des Hämoglobingehaltes betrugen bei den Toluylendiamintieren 5—42,4%, bei Pyrodintieren 9,3—37%, durchschnittlich bei ersteren 15,2%, bei letzteren 19,7%.

Es scheint also das Pyrodin den Hämoglobingehalt bei der Blutgiftpolyglobulie mehr zu steigern als das Toluylendiamin. Durchschnittlich war die Steigerung der Erythrocytenzahl bei den Toluylendiamintieren um 11,2% größer als die des Hämoglobingehaltes; bei den Pyrodintieren aber nur um 2,2%. In Prozenten ausgedrückt haben 16,6% von den Toluylendiamintieren und 42,9% von den Pyrodintieren einen Färbeindex über 1 gehabt. Nach *Pappenheim*[1]), *Friedstein*[2]) und *Friedrich*[3]) macht Pyrodin hyperchrome Anämien, während Toluylendiamin hypochrome hervorruft. Daß aber die Toluylendiaminpolyglobulie eine hypochrome, die Pyrodinpolyglobulie eine hyperchrome ist, kann man nach meinen Versuchen nicht behaupten. Stärkere Polyglobulien waren bei der Anwendung beider Gifte meist mit einem erniedrigten Färbeindex verbunden.

2. *Dosierung.*

Die optimale Einzeldosis zur Erzeugung einer Polyglobulie war für das Toluylendiamin etwa 0,01 g pro Kilo Körpergewicht. Dieselbe Dosis haben auch *Hertz* und *Erlich*[4]) bei der Erzeugung von Polyglobulie bei Kaninchen gebraucht, haben aber auch mit 0,02 g Toluylendiamin pro Kilo Erfolge gehabt.

In meinen Versuchen durfte ich, um eine Polyglobulie zu bekommen, nicht viel über die Einzeldosis von 0,01 g Toluylendiamin pro Kilo hinausgehen. Auch diese Dosis hat bei manchen Tieren am Anfang des Versuches eine geringe Senkung der Erythrocytenzahl bewirkt, der allerdings bei der Weitergabe derselben Dosis eine Steigerung folgte. In den ersten Versuchen war ich bestrebt, die Dosis allmählich zu steigern. Doch erwies sich, daß die mit 0,01 g pro Kilo Körpergewicht erzielte Polyglobulie, wenn die Dosis sich 0,02 g pro Kilo näherte, zurückging, also die verwendete Dosis zu groß war, obgleich die Kaninchen schon monatelang Toluylendiamin bekommen hatten. Schon eine Erhöhung der Toluylendiamindosen um einige Milligramm bewirkte mehrfach eine vorübergehende Erniedrigung der Erythrocytenzahl.

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30, S. 1375; Fol. haematol. **23**, 150. 1919.
[2]) Fol. haematol. **12**. 1911. [3]) Fol. haematol. **18**, 525. 1914. [4]) l. c., S. 680.

Eine Gewöhnung an die polyglobulisierenden Dosen des Toluylendiamins in dem Sinne, daß sie ihre Wirkung einbüßen und von Zeit zu Zeit eine Erhöhung verlangen, scheint, wenn überhaupt, nur sehr langsam einzutreten. So hat eines von den Tieren im Laufe von 3, das andere im Laufe von 2 Monaten alle 2 Tage eine und dieselbe Dosis Toluylendiamin bekommen, und die Dosis verlor die ganze Zeit ihre Wirkung nicht.

Eine gewisse Gewöhnung an das Toluylendiamin kann man vielleicht im Folgenden sehen. Wenn die injizierte Dosis am Anfang zu groß war und eine Senkung der Erythrocytenzahl bewirkte, oder wenn es während des Versuches, bei Steigerung der Dosis zu einer Verminderung der Erythrocytenzahl kam, so erzielte dieselbe Dosis im weiteren Verlauf schließlich doch eine Polyglobulie.

Diese Gewöhnung entspricht der für die *anämisierenden* Dosen der Blutgifte festgestellten. Nur ist aber bis jetzt noch nie bemerkt worden, daß infolge der Gewöhnung an anämisierende Blutgiftdosen eine Polyglobulie eingetreten ist. *Masing*[1]) meint wohl, daß man eine und dieselbe anämisierende Dosis länger brauchend normale Zusammensetzung des Blutes erreichen kann. Auch das scheint nicht zustande zu kommen, denn *Schustroff*[2]), der Meerschweinchen im Laufe von *acht* Monaten eine und dieselbe Dosis Phenylhydrazin gegeben hat, findet, daß die Erythrocytenzahl dabei nie bis zur Anfangsnorm zurückgekehrt ist, sondern meist um 1 Mill. niedriger geblieben ist. Es scheinen nur die kleinen Blutgiftdosen, die keine, oder wenn, dann eine ganz geringe Verminderung der Erythrocytenzahl am Anfang des Versuches erzeugen, polyglobulisierend wirken können.

An Pyrodin scheinen sich die Versuchstiere verhältnismäßig schnell zu gewöhnen, und es ist nötig, um Polyglobulie zu erzeugen und auf der erreichten Höhe zu erhalten, die Pyrodindosen allmählich zu steigern, am besten wöchentlich um etwa $^1/_{10}$ mg. Diese Gewöhnung trat zutage, wenn eine und dieselbe Pyrodindosis längere Zeit injiziert wurde; dann fing die Erythrocytenzahl an zu sinken, stieg aber wieder, wenn die Dosis erhöht wurde. Alle Pyrodintiere vertrugen gegen Ende der Versuche gut 2—3 mal größere Dosen als am Anfang, obwohl die Anfangsdosen manchmal eine geringe vorübergehende Senkung der Erythrocytenzahl bewirkt hatten, also etwas zu groß gewesen waren. Die Erscheinung, daß, wenn die Dosis am Anfang eine geringe Senkung der Erythrocytenzahl zustande gebracht hatte, bei der Weitergabe polyglobulisierend wirkte, war bei Pyrodin, ebenso wie bei Toluylendiamin, festzustellen.

Die Versuche wurden mit 0,0001—0,0002 g Pyrodin pro Kilo Körpergewicht begonnen. Dabei zeigte sich bald eine verschiedene Empfind-

[1]) l. c., S. 682. [2]) l. c., S. 679.

lichkeit der Tiere gegen das Gift. So war bei einem Tier 0,0001 g pro Kilo zu viel und verminderte die Erythrocytenzahl, während manche Tiere 0,0002 g pro Kilo sehr gut vertrugen und gleich mit Polyglobulie reagierten. Die höchste Steigerung der Erythrocytenzahl war gewöhnlich zu finden, wenn die Tiere ungefähr $^{3}/_{10}$—$^{4}/_{10}$ mg Pyrodin pro Kilo Körpergewicht injiziert bekamen.

3. Dauer der Blutgiftpolyglobulie.

Meine Versuche erwiesen, daß man die mit Toluylendiamin oder Pyrodin erzeugte Polyglobulie bei entsprechender Dosierung der Gifte mehrere Monate lang aufrecht erhalten kann. Dasselbe wird auch von *Hertz* und *Erlich*[1]) für das Toluylendiamin angegeben, aber, wie schon gesagt, sind ihre Versuche nicht beweisend.

Von meinen Toluylendiamintieren waren drei 77—139 Tage im Versuch und dabei die ganze Zeit polyglobulisch; weder litt ihre Gesundheit dabei merklich, noch verlor das Toluylendiamin seine polyglobulisierende Wirkung. Die anderen Versuche mit Toluylendiamin dauerten kürzere Zeit, etwa um 1—2 Monate.

Dasselbe gilt auch für Pyrodin; auch mit letzterem kann man Polyglobulien monatelang aufrecht erhalten. Die Versuche mit Pyrodin waren allerdings kürzer, dauerten immerhin über 2 Monate.

Nach Beendigung der Vergiftung verschwindet die durch Toluylendiamin oder Pyrodin erreichte Polyglobulie schnell; meistens sinkt im Laufe von 3—4 Tagen der Hämoglobingehalt und die Zahl der Erythrocyten bis zur Norm. Nur bei einem Toluylendiamintier, das über 3 Monate polyglobulisch gewesen war, blieb die Zahl der Erythrocyten noch 15 Tage nach Aussetzen der Einspritzungen um 1 Mill. über dem Anfangswert.

4. Das Verhalten der Leukocyten bei der Toluylendiamin- und Pyrodinpolyglobulie.

Wyssotsky[2]) fand bei der Polyglobulie durch Phenylhydrazin regelmäßig eine Leukopenie, und zwar 1—2000 Leukocyten im Kubikmillimeter. *Hertz* und *Erlich* geben an, daß bei Polyglobulie durch Toluylendiamin keine nennenswerten quanti- oder qualitativen Veränderungen der Leukocyten vorkommen.

Ebenso wie *Hertz* und *Erlich*, sah ich bei den meisten Toluylendiamintieren keine nennenswerten Veränderungen der Leukocytenzahl. Freilich schwankte sie oft, jedoch ist in Betracht zu ziehen, daß sie es auch normalerweise bei Kaninchen in weiten Grenzen tut, nach meinen Erfahrungen bis zu 4000 im Kubikmillimeter. In diesen Grenzen

[1]) l. c., S. 680. [2]) l. c., S. 680.

schwankte auch die Zahl der Leukocyten meistens im Stadium der Vergiftung. Es kamen freilich bei manchen Tieren größere, schnell vorübergehende Steigerungen der Leukocytenzahl vor, die aber mit der Polyglobulie und Toluylendiaminwirkung nicht sicher in Beziehung zu bringen waren.

Nur bei drei Toluylendiamintieren war eine geringe Steigerung der Leukocytenzahl während des Versuches zu bemerken. So hatte ein Versuchstier am Anfang 7000, während des Versuches 10—11000 Leukocyten. Zwei andere Tiere wiesen eine deutliche Leukocytose nach den ersten Toluylendiamingaben auf, die aber zurückging und während der letzten Hälfte des Versuches nur ganz gering war.

Sechs von sieben Pyrodintieren zeigten eine geringe Tendenz zur Vermehrung der Leukocyten; sie begann meistens etwa in der Mitte des Versuches und steigerte sich bis zum Ende, wohl infolge der Vergrößerung der Pyrodindosen.

Im Durchschnitt war die Leukocytenzahl bei den Versuchstieren:

	Vor dem Versuch	Auf der Höhe der Polyglobulie	Am Ende des Versuches
Toluylendiamintiere	8100	9900	9200
Pyrodintiere	7800	10600	10600

Wie aus diesen Zahlen zu ersehen, ist die Leukocytenzahl bei Toluylendiamintieren auf der Höhe der Polyglobulie um 1800 im Kubikmillimeter, am Ende des Versuches um 1100 Zellen erhöht. Bedenkt man die großen physiologischen Schwankungen der Leukocytenzahl bei Kaninchen, so wird man hieraus keine Schlüsse ziehen wollen.

Bei Pyrodintieren beträgt die Steigerung durchschnittlich 2800 Leukocyten im Kubikmillimeter; sie berechtigt wohl, eine geringe Tendenz zur Vermehrung der Leukocytenzahl bei der Pyrodinpolyglobulie anzunehmen.

Die Differentialzählung der Leukocyten ergab bei den Toluylendiamintieren keine bemerkenswerten Verschiebungen. Bei den Pyrodintieren beruhte die Vermehrung der weißen Blutzellen fast ausschließlich auf einer Lymphocytose. Das ist auffallend, da während der Pyrodinanämie eine deutliche pseudoeosinophile Leukocytose zustandekommt [*Tallquist*[1]), und *Masing*[2])].

5. *Blutkörperchenvolumen bei der Toluylendiaminpolyglobulie.*

Wie bekannt, bedeutet der *Färbeindex* den durchschnittlichen Hämoglobingehalt eines Erythrocyten, sagt aber nichts darüber, ob z. B.

---

[1]) Über experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors 1900.

[2]) l. c., S. 682.

eine Erniedrigung des Färbeindex auf einer Verminderung der Hämoglobinkonzentration der Erythrocyten, oder auf einer Verminderung der Erythrocytengröße beruht. Diese Frage wird beantwortet, wenn wir gleichzeitig mit Hämoglobin und der Erythrocytenzahl auch das Volumen der Blutkörperchen bestimmen.

Um festzustellen, ob die in meinen Versuchen tatsächlich beobachtete Veränderung des Färbeindex auf einer Abnahme bzw. Zunahme der Erythrocytengröße, oder einer Veränderung der Hämoglobinkonzentration beruhte, berechnete ich bei sieben Toluylendiamintieren das Blutkörperchenvolumen und benutzte dazu die Daten, die nach der *Alder*schen refraktometrischen Methode gefunden wurden.

Das Blutkörperchenvolumen betrug normalerweise bei meinen Versuchstieren 31,8—41,6%, durchschnittlich 36,7%.

Es ergab sich, daß bei allen Tieren gleichzeitig mit der Zunahme des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl auch das Blutkörperchenvolumen stieg, gewöhnlich aber relativ weniger als die Erythrocytenzahl. Nur bei einem Tier (11) war die Zunahme der Erythrocytenzahl relativ kleiner als die des Volumens.

Die Zunahme des Volumens entsprach ungefähr derjenigen des Hämoglobins. Beide Werte gingen bei manchen Tieren fast parallel, bei anderen war eine geringe Differenz festzustellen, die im Maximum 8% vom Wert erreichte. Eine Übersicht über die Zunahme des Hämoglobingehaltes, der Erythrocytenzahl und des Volumens in Prozenten geben die folgenden Kurven von vier Versuchstieren (Abb. 12—15).

Aus den Kurven 12—15 ist die fast gleichgroße Zunahme des Hämoglobingehaltes und des Volumens deutlich ersichtlich. Im Durchschnitt war die höchste Steigerung des Hämoglobingehaltes 12,1%, der Erythrocytenzahl 18,1% und des Volumens 9,4%, damit ist die Hämoglobinzunahme um 2,7% größer als die des Volumens. Dieser Unterschied zwischen Zunahme des Hämoglobingehaltes und des Volumens ist, wenn man den möglichen Fehler bei den Bestimmungen in Betracht zieht, so klein, daß man sie unbeachtet lassen kann.

Man darf also annehmen, daß die Hämoglobinkonzentration der Erythrocyten bei der Toluylendiaminpolyglobulie sich nicht nennenswert veränderte, und daß somit die Änderungen des Färbeindex nur auf Veränderungen der Erythrocytengröße beruhten, was die folgenden Zahlen auch bestätigen wollen.

Die mittlere Größe der Erythrocyten war bei meinen Tieren normalerweise 58,9—68,2 μ^3, durchschnittlich 65,3 μ^3.

Es erwies sich, daß bei sechs Versuchstieren die Erythrocytengröße während der Polyglobulie abnahm, während bei einem Tier, und zwar bei demselben, das eine Erhöhung des Färbeindex aufwies, sie größer wurde. Durchschnittlich war die gefundene maximale Größe der Ery-

throcyten während der Versuche 63,6 μ^3, also um 1,7 μ^3 kleiner als am Anfang, die minimale Größe 58,8 μ^3, also 6,5 μ^3 kleiner als am Anfang; durchschnittlich damit 4,1 μ^3 kleiner als am Anfang.

Die Steigerungen des Hämoglobingehaltes, der Erythrocytenzahl und des Volumens in Prozenten.

Abb. 12. Versuch 9.

Abb. 13. Versuch 10.

Abb. 14. Versuch 11.

Abb. 15. Versuch 12.

——— Erythrocytenzahl. ······· Hämoglobingehalt. – – – – Blutkörperchenvolumen.

In der Regel ist also bei der Toluylendiaminpolyglobulie eine Erniedrigung des Färbeindex zu finden, die fast ausschließlich auf einer Verkleinerung der Erythrocytengröße beruht; die Hämoglobinkonzentration der Erythrocyten verändert sich nicht nennenswert.

6. *Osmotische Resistenz der Erythrocyten.*

Es scheint durch *Morawitz* und *Pratt*[1]), *Itami* und *Pratt*[2]) und *Hirschfeld*[3]) erwiesen zu sein, daß anämisierende Dosen von Pyrodin resp. Phenylhydrazin die osmotische Resistenz der Erythrocyten

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35, S. 1817.

[2]) Biochem. Zeitschr. 1909, Nr. 18.

[3]) Fol. haematol. **9**, 534. 1910.

erhöhen, während für Toluylendiamin von *Netoušek*[1]) und *Friedstein*[2]) eine Verminderung der osmotischen Resistenz bei der Anwendung der anämisierenden Dosen angegeben wird.

Bei der Toluylendiaminpolyglobulie haben *Hertz* und *Erlich*[3]) die Resistenz geprüft und sie erhöht gefunden.

Ferner gibt *Schustroff*[4]) an, daß kleine Dosen von Phenylhydrazin, Arsen, Pyrodin, Helminthengift, Saponin, Äther, Natrium glycocholicum und hämotoxischen Bakterientoxinen die osmotische Resistenz der Erythrocyten vermindern. Alle diese Gifte sollen ganz gleichsinnig wirken. Näher geht er auf diese Frage nicht ein.

Bei fünf Toluylendiamin- und fünf Pyrodintieren sah ich keine merkliche Veränderung der Resistenz der Erythrocyten.

Es fand sich durchschnittlich in Prozenten NaCl:

	Minimale Resistenz	Deutliche Hämolyse	Maximale Resistenz
Toluylendiamintiere:			
vor dem Versuch	0,58	0,52	0,38
während des Versuches	0,58	0,52	0,39
am Ende des Versuches	0,56	0,51	0,39
Pyrodintiere:			
vor dem Versuch	0,62	0,54	0,40
während des Versuches	0,62	0,53	0,39
am Ende des Versuches	0,62	0,53	0,40

Also keine nachweisbaren Unterschiede, auch nicht im einzelnen Versuche.

7. *Das Verhalten der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten.*

Die mit Brillantkresylblau vital färbbaren und die polychromatischen Erythrocyten gelten als jugendliche Zellen, deren Vermehrung im Blut eine intensive hämopoetische Tätigkeit des Knochenmarkes zugrunde liegt. So meint *Pappenheim*[5]), daß das Erscheinen der polychromatischen und „vitalgefärbten" Erythrocyten im Blute eine quantitative Vermehrung der Blutbildung bedeutet. Nach *Naegeli*[6]) ist das Auftreten der vitalgranulären Erythrocyten als das sicherste und früheste Zeichen einer reaktiven Überfunktion des Knochenmarkes anzusehen.

Um über die Ursachen der Blutgiftpolyglobulie ins Klare zu kommen, habe ich bei allen Versuchstieren fortlaufend bei jeder Blutzählung auch die Zahl der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten bestimmt (s. Methodik).

[1]) Fol. haematol. **18**, 539. 1914.
[2]) Fol. haematol. **12**. 1911.
[3]) l. c., S. 680.
[4]) l. c., S. 681.
[5]) Fol. haematol. **24**, 98.
[6]) Blutkrankheiten. 1923, S. 114.

Normalerweise fanden sich bei meinen Kaninchen durchschnittlich fünf polychromatische und acht vitalgefärbte Erythrocyten im Gesichtsfelde. Die Zahl der letzteren war immer um $1^1/_2$mal größer als die der ersteren, zwar sowohl normalerweise, wie auch bei der Vermehrung ihrer Zahl.

Bei allen Toluylendiamintieren waren am Anfang des Versuches kürzere oder längere Zeit die vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten im Blute vermehrt (s. Kurven), und zwar schon nach den ersten Giftdosen. Diese Vermehrung verschwand im weiteren Verlaufe des Versuches, nachdem sie 1—5 Wochen gedauert hatte.

Die Größe der Vermehrung der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten, ebenso wie ihre Dauer, war bei den einzelnen Tieren verschieden und war in maximalen Werten $1^1/_2$- bis 4-, im Mittel $2^1/_2$mal größer als vor dem Versuch.

Bei den *Pyrodin*tieren war im Gegenteil zu den Toluylendiamintieren meist gar keine oder nur eine ganz geringe Vermehrung der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten zu finden. Nur ein Tier, das krank und anämisch (distomum hepaticum; s. Versuch 19) vor dem Versuch war, zeigte eine größere Vermehrung der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten am Anfang des Versuches. Hier hatten wir es aber nicht mit einer Polyglobulie, sondern mit einer Besserung der Anämie zu tun. Es läßt sich also mit Pyrodin eine Polyglobulie erzeugen, ohne daß die vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten im Blute eine Vermehrung zeigen, also ohne die Zeichen einer reaktiven Überfunktion des Knochenmarkes im Blute. Bei manchen Tieren nahm ihre Zahl sogar ab.

Auch mit vorsichtig dosiertem Toluylendiamin ist möglicherweise ein ähnliches Resultat erreichbar; denn bei manchen Toluylendiamintieren nahm die Zahl der Erythrocyten noch zu, wenn die Zahl der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten normal, einigemal sogar subnormal geworden war. Auch stieg bei Abnahme der Erythrocytenzahl die Zahl der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten und umgekehrt.

8. *Die sonstigen Veränderungen im Blute.*

Mit dem oben Ausgeführten sind eigentlich alle Veränderungen, die im Blute der Versuchstiere zu finden waren, erledigt. Hier möchte ich nur noch einiges kurz über den Befund von Erythroblasten und basophilpunktierten Erythrocyten im Blute sagen.

Wie bekannt[1]), sind im Blute des Kaninchens nicht selten einige Erythroblasten zu finden, in meinen Versuchen z. B. normalerweise

[1]) *Klineberger* und *Carl*, Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1912. — *Gruber*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **38**, 289.

bei 6 von 19 Tieren. Bei diesen Tieren waren auch in der Vergiftungsphase ab und zu einzelne Erythroblasten zu sehen, ohne eine Vermehrung ihrer Zahl. Bei 8 Versuchstieren, die vor dem Versuch keine Erythroblasten aufwiesen, traten sie während des Versuches manchesmal ganz vereinzelt auf. 5 Tiere hatten niemals Erythroblasten im Blute.

Vorübergehende stärkere Vermehrung der Erythroblasten sah ich bei 3 Versuchstieren. Von diesen 3 Tieren zeigte das eine keine Polyglobulie, das andere war vor dem Versuch anämisch und das dritte befand sich damals im Stadium der Abnahme der Erythrocytenzahl. Die Blutgiftpolyglobulie führt also anscheinend nicht zu einer Vermehrung der Erythroblasten im Blute. Dasselbe wäre über die basophilpunktierten Erythrocyten zu sagen. Wenn letztere manchmal während des Versuches zu finden waren, dann traten sie ganz vereinzelt auf und vereinzelte sollen nach *Klineberger* und *Carl*[1]) auch normalerweise im Blute des Kaninchens vorkommen, obwohl ich selbst normalerweise keine basophilpunktierten Erythrocyten bei den Versuchstieren fand. Nur einige Male waren die basophilpunktierten Erythrocyten in etwas größerer Zahl während der Versuche zu finden, aber nur dann, wenn infolge zu großer Dosis eine leichte Anämie einsetzte.

Was die Färbbarkeit und das Aussehen der Erythrocyten betrifft, so waren diese wie bei der Toluylendiamin- so auch bei der Pyrodinpolyglobulie immer ganz normal.

9. *Die Befunde in den Organen.*

Die hämopoetischen Organe bei der Blutgiftpolyglobulie sind von *Syllaba*[2]), *Wyssotsky*[3]), *Hertz* und *Erlich*[4]) untersucht worden.

Syllaba berichtet von ähnlichen Veränderungen wie bei Blutgiftanämien. Die Hämosiderose soll in beiden Zuständen gleich groß sein.

Wyssotsky hat in zwei Versuchen mit kleinen Dosen von Phenylhydrazin (s. Einleitung) megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes und starke Hämosiderose der Leber, der Milz und des Knochenmarkes gefunden.

Hertz und *Erlich*, die nur bei einigen ihrer sieben Versuchstiere die Organe histologisch untersucht haben, geben an, daß bei der Polyglobulie durch Toluylendiamin in der Leber starke Hyperämie zu finden ist. Bei einem Tier haben sie „glykogene Degeneration“ der Leber festgestellt, bei einem anderen myeloide Metaplasie der Leber. Die Milz ist fast bei allen Tieren hyperämisch gewesen, die Milzfollikel hypertrophisch. Bei zwei Tieren, von drei untersuchten, haben sie eine starke myeloide Metaplasie der Milz gefunden. Das Knochenmark (untersucht nur bei einem Tier) war hyperplastisch, die Hyperplasie hauptsächlich durch die Vermehrung der pseudoeosinophilen Myelocyten bedingt.

[1]) l. c., S. 696. [2]) l. c., S. 679. [3]) l. c., S. 680. [4]) l. c., S. 680.

Wie aus dieser Übersicht ersichtlich, haben die obengenannten Autoren in den hämopoetischen Organen bei der durch Blutgifte erzeugten Polyglobulie Veränderungen beschrieben, ähnlich denen, die bei schweren und länger dauernden Blutgiftanämien gefunden worden sind. Das Knochenmark, die Leber, die Milz und die Nieren meiner Versuchstiere waren dagegen nur sehr wenig oder gar nicht verändert.

Normalerweise findet sich bei Kaninchen im Femur und Humerus rotes Mark. Die Tibia enthält in ihrem proximalen Teil ungefähr bis zur Hälfte des Knochens rotes Mark. Radius und Ulna enthalten gewöhnlich Fettmark, das in den proximalen Enden nur etwas rötlich erscheint.

Das Knochenmark der durch Toluylendiamin oder Pyrodin polyglobulen Versuchstiere im Vergleich mit demjenigen normaler Tiere zeigte nur bei einem Teil der Versuchstiere eine Vermehrung des roten Markes. Fast ausschließlich rotes Mark in den Röhrenknochen war nur bei einem Toluylendiamintier zu finden. Bei weiteren vier Toluylendiamintieren, und zwar bei diesen, die am längsten im Versuch waren, war eine geringe Vermehrung des roten Markes festzustellen; bei diesen war das Tibiamark im proximalen Teil bis zu $^3/_4$ rot, und das distale Ende rötlich. Auch Radius und Ulna enthielten bei diesen Tieren in ihren proximalen Enden mehr rötliches Mark, als bei den Kontrolltieren. Bei den übrigen Toluylendiamintieren und allen Pyrodintieren war fast gar keine, und wenn, so doch nur eine ganz geringe Vermehrung des roten Markes in den Röhrenknochen zu finden.

Histologisch wurde nur das Femurmark in dünnen, 3—4 μ Paraffinschnitten untersucht. Geringe Veränderungen fanden sich nur bei den Tieren, deren rotes Mark auch makroskopisch vermehrt war, und zwar war das Mark zellreicher als bei den Kontrolltieren. Die Fettzellen waren bei einigen Tieren etwas kleiner als bei den Kontrolltieren. Das Femurmark der übrigen Tiere war histologisch nicht bemerkenswert verändert; sein Zellreichtum und die Größe der Fettzellen entsprach ungefähr denen der Kontrolltiere.

Bei der Differenzierung der Knochenmarkszellen wurden aus Ausstrichpräparaten des Rippenmarkes 1000 Zellen gezählt und in drei Rubriken: Erythroblasten, Myeloblasten und granulierte Zellen, geteilt. Die Erythrocytenzahl [s. auch *Masing*[1])] war in den Ausstrichen sehr inkonstant und wurde daher nicht mit bestimmt. Ohne die Erythrocyten waren bei den Kontrollzählungen die Werte der übrigen Arten gut übereinstimmend; der Fehler schwankte dabei für granulierte Zellen um 2%.

Die sichere Differenzierung der Erythroblasten von den Myeloblasten ist, wie auch *Masing* angibt, oft schwierig. Darum erhebe ich keinen

[1]) l. c., S. 682.

Anspruch auf die Genauigkeit der Zahl der Erythro- und Myeloblasten und werde meinen Schlüssen nur die Gesamtzahl der Erythro- und Myeloblasten zugrunde legen.

Eine Übersicht über die Veränderungen der zelligen Zusammensetzung des Rippenmarkes bei der durch Toluylendiamin und Pyrodin erzeugten Polyglobulie gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 1.

Nr. der Tiere	Knochenmarkszellen vor dem Versuch			Knochenmarkszellen am Ende des Versuches		
	Erythroblasten %	Myeloblasten %	Granulierte Zellen %	Erythroblasten %	Myeloblasten %	Granulierte Zellen %
	Toluylendiamintiere:					
IV	28,7	32,9	38,4	34,9	41,6	23,5
V	25,0	37,9	37,1	32,6	36,6	30,8
VI	32,6	38,0	29,4	38,7	35,5	25,8
VII	34,4	38,2	27,4	32,9	42,4	24,7
VIII	38,4	34,6	27,0	35,8	39,1	25,1
IX	43,7	34,7	21,6	39,4	40,7	19,9
Durchschnittlich	33,8	36,0	30,2	35,7	39,3	25,0
	Pyrodintiere:					
XIII	33,6	39,8	26,6	34,9	41,9	23,2
XIV	34,2	38,8	27,0	33,6	45,6	20,8
XV	37,6	33,3	29,1	39,3	35,8	24,9
XVI	31,6	31,8	36,6	35,6	38,6	25,8
XVII	35,1	37,1	27,8	37,0	40,7	22,3
Durchschnittlich	34,4	36,2	29,4	36,1	40,5	23,4

Wie aus der Tabelle zu ersehen, ist die Zusammensetzung des Knochenmarkes bei normalen Kaninchen nicht ganz gleichartig. So schwankt normalerweise der Prozentsatz der Erythroblasten zwischen 25—43,7, der Myeloblasten zwischen 31,8—39,8 und der granulierten Zellen zwischen 21,6—38,4. Darauf haben schon früher *Rubinstein*[1]), *Hollmann*[2]) und *Masing*[3]) hingewiesen. *Masing* betont, daß ein Urteil über die zelligen Veränderungen des Knochenmarkes nur dann gegeben werden kann, wenn es mit normalem Mark desselben Tieres verglichen wird, was ich bestätigen kann.

Wenn man die am Ende der Versuche gefundenen Werte der einzelnen Zellarten des Knochenmarkes mit denen vor der Vergiftung vergleicht, so fällt auf, daß zu Ende der Versuche die Erythro- und Myeloblasten prozentual zugenommen haben, während die granulierten Markzellen

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **42**, 161. [2]) l. c., S. 682. [3]) l. c., S. 682.

abgenommen haben. Durchschnittlich war zu Ende der Versuche bei den Toluylendiamintieren die Zahl der Erythroblasten um 1,9%, die der Myeloblasten um 3,3% vermehrt; dementsprechend war die Verminderung der granulierten Zellen 5,2%.

Ähnlich waren die Veränderungen in der zelligen Zusammensetzung des Knochenmarkes auch bei den Pyrodintieren. Hier war am Ende des Versuches durchschnittlich die Zahl der Erythroblasten um 1,7%, die der Myeloblasten um 4,3% vermehrt, während die der granulierten Markzellen um 6% abgenommen hatte.

Diese relative Verminderung der Zahl der granulierten Zellen am Ende der Versuche war bei allen Versuchstieren zu finden. Sie war, wie aus der Tabelle zu ersehen, bei einigen Versuchstieren wohl gering, manchmal noch im Bereiche der Fehlerquellen, aber da diese Verminderung ausnahmslos bei allen Versuchstieren sich vorfand, scheint mir doch die Schlußfolgerung berechtigt, daß sie eine zu der experimentellen Polyglobulie durch Blutgifte gehörende konstante Erscheinung ist.

Über die Zunahme der Erythro- und Myeloblasten im einzelnen will ich aus oben angeführten Gründen kein sicheres Urteil geben. Die Erythroblasten waren bei drei Toluylendiamintieren am Ende des Versuches relativ vermehrt, bei drei aber vermindert; unter den Pyrodintieren findet sich eine Verminderung nur einmal. Durchschnittlich waren aber, wie schon gesagt, die Erythroblasten am Ende der Versuche sowohl bei Toluylendiamin- wie auch bei Pyrodintieren relativ vermehrt. Die Myeloblasten sind nur bei zwei Toluylendiamintieren am Ende des Versuches vermindert, bei allen übrigen Tieren ist ihre Zahl aber vermehrt.

Es ist also, entsprechend der relativen Verminderung der Zahl der granulierten Knochenmarkszellen, die Summe der Erythro- und Myeloblasten relativ vermehrt. An dieser Vermehrung scheinen Erythro- und Myeloblasten beide teilzunehmen, die letzteren scheinbar mehr als die ersteren.

Was die Veränderungen in den übrigen untersuchten Organen betrifft, so waren sie so gering, daß sie noch als physiologisch angesehen werden konnten.

Bei sieben Toluylendiamin- und bei sieben Pyrodintieren wurde das Gewicht der Leber und Milz bestimmt und die Resultate mit denen von vier Kontrolltieren verglichen.

Das Körpergewicht der Kontrolltiere war 1405—2270 g, durchschnittlich 1704 g. Die Leber der Kontrolltiere wog 47,5—56,8 g, durchschnittlich 50,1 g; die Milz 0,5—0,87 g, durchschnittlich 0,67 g.

Das Körpergewicht der Toluylendiamintiere war am Ende der Versuche 2080—2892 g, durchschnittlich 2376 g. Ihre Lebergewichte waren 67,2—116,7 g, durchschnittlich 86,5 g, und die Milzgewichte 0,5—1,62 g, durchschnittlich 1,02 g.

Das Körpergewicht der Pyrodintiere war am Ende der Versuche 1670—2490 g, durchschnittlich 2217 g. Die Lebergewichte bei ihnen waren 38,4—116 g, durchschnittlich 72,2 g, und die Milzgewichte 0,6 bis 2,4 g, durchschnittlich 1,24 g.

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß das Durchschnittsgewicht der Leber und der Milz der Versuchstiere größer ist, als das der Kontrolltiere. Es muß aber das Körpergewicht der Tiere in Betracht gezogen werden. Die Versuchstiere sind nämlich durchschnittlich 1,4 mal schwerer als die Kontrolltiere. Um hier ein sicheres Urteil über die eventuelle Vergrößerung der Milz und Leber der Versuchstiere zu gewinnen, wurde Milz- und Lebergewicht pro Kilo Körpergewicht umgerechnet. Dabei ergab sich, daß die Leber der Toluylendiamintiere durchschnittlich pro Kilo um 7 g und die Milz um 0,04 g schwerer waren als die der Kontrolltiere; die entsprechenden Zahlen für die Leber der Pyrodintiere waren 3,2 g und für die Milz 0,17 g. Schließt man ein anämisches Pyrodintier (Distomum hepaticum) aus der Berechnung aus, so werden die Unterschiede 0,1 bzw. 0,09 g. Eine nennenswerte Vergrößerung der Leber und Milz bei der durch Toluylendiamin oder Pyrodin erzeugten Polyglobulie darf man nach diesen Zahlen allerdings nicht annehmen.

Die mikroskopischen Veränderungen in der Leber, Milz und den Nieren waren ebenso wie die makroskopischen sehr gering, wenn überhaupt nachweisbar. Bei einigen Tieren war in der Milzpulpa eine Vermehrung der granulierten Leukocyten zu finden, die aber nie so groß war, daß man sie sicher als nicht physiologisch bezeichnen könnte. Von einer myeloiden Metaplasie der Milz, die von *Hertz* und *Erlich*[1]) angegeben wird, konnte gar keine Rede sein, obwohl meine Versuchstiere viel länger im Versuch waren und viel öfter Toluylendiamin in ebensogroßen Dosen bekamen als die von *Hertz* und *Erlich*. Die beiden Tiere der genannten Autoren haben, das eine im Laufe von 11 Tagen 4 mal, das andere im Laufe von 75 Tagen 7 mal, kleine Toluylendiamindosen bekommen, und sollen eine schön ausgeprägte myeloide Metaplasie der Milz, eines auch der Leber, gezeigt haben. Es ist schwer, sich vorzustellen, wie solche kleine Dosen von Toluylendiamin in so kurzer Zeit eine myeloide Umwandlung der Milz bewirken können. Ein starker Blutzerfall, mit dem *Hertz* und *Erlich* rechnen, kann hier kaum vorliegen.

Eine Hämosiderose der Organe, deren Reichlichkeit *Syllaba*[2]), *Wyssotsky*[3]), *Hertz* und *Erlich* bei der Blutgiftpolyglobulie betonen, war bei meinen Versuchstieren gewöhnlich nicht festzustellen. Mehr Hämosiderin in der Milz und in dem Knochenmark als bei den Kontrolltieren war nur bei drei Toluylendiamintieren zu finden, reichlicher

[1]) l. c., S. 680. [2]) l. c., S. 679. [3]) l. c., S. 680.

nur bei einem. Bei fünf Versuchstieren war überhaupt keine abnorme Ablagerung da, während bei sechs Versuchstieren sogar eine Verminderung des Eisenpigments zu beobachten war. Die Leber enthielt bei keinem der Tiere Eisenpigment, auch sonst nichts Auffallendes; ebenso die Nieren.

10. Körpergewichte der Versuchstiere.

Die chronische Vergiftung mit kleinen Blutgiftdosen hat in meinen Versuchen niemals zu einer merklichen Schädigung des Allgemeinbefindens geführt. Umgekehrt, mehrfach wurde der Ernährungszustand besser und das Körpergewicht nahm zu, und zwar hauptsächlich bei Toluylendiamintieren.

Unverändert blieb das Körpergewicht nur bei einem Toluylendiamin- und einem Pyrodintier. Drei Toluylendiamintiere nahmen 22 bis 105 g zu. Da die Schwankungen des Körpergewichtes bei täglichen Messungen aber bis 60 g betrugen, will ich diese kleinen Zunahmen nicht in Betracht ziehen. Zwei Toluylendiamintiere, die 8 Monate alt waren, nahmen 140 und 230 g zu, was durch das mögliche Wachstum der jungen Tiere bedingt sein könnte. Die übrigen sieben Toluylendiamintiere nahmen 150—580 g zu, durchschnittlich 288 g. Hier muß noch bemerkt werden, daß alle diese Tiere über 1 Jahr alt waren und alle außer einem, das 580 g zunahm, vor dem Versuch in gutem Ernährungszustand waren.

Bei den Pyrodintieren, obwohl sie mit den Toluylendiamintieren unter den gleichen Lebensbedingungen standen, war keine nennenswerte Zunahme ihres Körpergewichtes zu beobachten, nämlich 30—70 g, also noch in der Fehlergrenze. Nur zwei Pyrodintiere, die ungefähr 7 Monate alt und vor dem Versuch in verhältnismäßig schlechtem Ernährungszustand waren, nahmen während des Versuches stark zu, 460 und 725 g.

Zusammenfassend möchte ich nur so viel sagen, daß die polyglobulisierenden Dosen des Toluylendiamins und Pyrodins den Ernährungszustand der Versuchstiere keineswegs verschlechtern; sondern umgekehrt, hauptsächlich in den Toluylendiaminversuchen, ihn sogar zu heben schienen.

11. Die Ursache der Blutgiftpolyglobulie.

Wie aus den bisherigen Ausführungen hervorgeht, kann durch kleine Dosen von Toluylendiamin oder Pyrodin eine Polyglobulie zustande kommen, ohne daß das Knochenmark nennenswerte Veränderungen aufweist und ohne daß im Blute die Zeichen einer beschleunigten Blutbildung nachweisbar sind. Eine solche Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit beweist gewiß noch nicht, daß die

Erythrocyten des Gesamtblutes vermehrt sind. Da die Gesamtblutmenge nicht bestimmt wurde, bleibt zunächst die Möglichkeit offen, daß eine einfache Eindickung oder eine ungleichmäßige Verteilung der Blutkörperchen, also eine Pseudopolyglobulie vorlag. Doch ist diese Deutung nicht wahrscheinlich, und zwar aus folgenden Gründen.

Bei einer einfachen Eindickung des Blutes durch Wasserverlust müßte der Eiweißgehalt des Plasmas steigen. Und wenn Blutplasma aus der Gefäßbahn — z. B. bei Stauung — austritt, so wird es beim Austritt nach den herrschenden Anschauungen eiweißärmer; das Resultat dieses Vorganges müßte also wieder eine Zunahme des Plasmaeiweißgehaltes im strömenden Blute sein. Ich habe regelmäßig bei der Bestimmung des Blutkörperchenvolumens auch den Eiweißgehalt des Plasmas refraktometrisch mitbestimmt; er blieb während der Vergiftung unverändert und betrug 6,55—7,53%.

Eine ungleichmäßige Verteilung der Erythrocyten in verschiedenen Gefäßprovinzen kommt, wie u. a. die Arbeiten von *Hess*[1]) zeigen, bei venöser Stauung vor. Bei meinen Versuchstieren waren keinerlei Anzeichen einer venösen Stauung zu bemerken. Überhaupt war ihr Befinden in jeder Hinsicht zufriedenstellend, so daß schlechterdings kein Grund vorliegt, eine über das physiologische Maß hinausgehende Verschiebung der Erythrocytenverteilung anzunehmen.

Die angeführten Gründe sind freilich nicht beweisend; durch Bestimmung der Gesamtblutmenge und durch vergleichende Erythrocytenzählung im arteriellen und venösen Blut würde sich die Frage vielleicht sicher entscheiden lassen. Immerhin sind die bisher diskutierten Erklärungen des Wesens der Blutgiftpolyglobulie als unwahrscheinlich zu bezeichnen.

Nehmen wir an, die gesamte Blutmenge meiner Versuchstiere sei nicht vermindert gewesen und die Verteilung der Erythrocyten im Blute annähernd normal, so muß es sich in meinen Versuchen um eine wirkliche Anreicherung von roten Blutkörperchen im Blute handeln, und diese entweder auf einer verminderten Blutmauserung oder einer vermehrten Blutbildung beruhen.

Daß Toluylendiamin und Pyrodin in kleinen Dosen den normalen Erythrocytenzerfall hemmen können, ist sehr wenig plausibel. Allenfalls könnte man auf den im Vergleich mit Kontrolltieren geringen Gehalt an Eisenpigment bei *einigen* meiner Versuchstiere hinweisen; doch war bei anderen wieder mehr davon vorhanden.

Es bleibt also der vermehrte Übertritt neuer Erythrocyten in den Blutstrom, der nicht nur per exclusionem, sondern auch durch positive Befunde wahrscheinlich gemacht werden kann.

---

[1]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 200. 1921.

Vor allen Dingen spricht dafür der Umstand, daß Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt *nicht* parallel gingen, also der Färbeindex sich änderte, in den meisten Versuchen unternormal, im einzelnen übernormal wurde. Weder die Annahme einer Eindickung des Blutes, noch die eines verminderten Zerfalls, noch die einer abnormen Verteilung der Erythrocyten vermöchte diese Tatsache befriedigend zu erklären; leicht aber die Annahme, daß neue hämoglobinärmere bzw. -reichere Erythrocyten in die Zirkulation gelangten.

Bei den meisten Toluylendiamintieren fanden sich Jugendformen (polychromatische und vitalfärbbare) in vermehrter Zahl im Blute; bei der Pyrodinvergiftung freilich gewöhnlich nicht, wohl aber öfters bei Steigerung der Giftdosis, wenigstens vorübergehend. Das Auftreten von Jugendformen gilt wohl nicht mit Unrecht als ein Zeichen einer vermehrten Blutbildung.

Im gleichen Sinne gedeutet werden muß die gefundene Verschiebung der Elemente des Knochenmarks. Die in meinen Versuchen festgestellte, wenn auch geringe Abnahme der granulierten Zellen zugunsten der ungranulierten Formen (Erythro- und Myeloblasten) entspricht durchaus dem, was bei experimentellen Anämien mit notorisch verstärkter Blutregeneration regelmäßig im Knochenmark gefunden worden ist. [*Hollmann*[1]) und *Masing*[2])]. Es sprechen also gewichtige Gründe dafür, daß die experimentellen Blutgiftpolyglobulien tatsächlich durch einen vermehrten Übertritt von roten Blutkörperchen in den Kreislauf zustande kommen.

Es sei aber auch eine Tatsache nicht vergessen, die dieser Auffassung Schwierigkeiten bereitet. Wie oben erwähnt, verschwand die Polyglobulie in allen meinen Versuchen, in denen dieser Vorgang verfolgt wurde, außerordentlich schnell, besonders auffallend z. B. in Versuch 12; in wenigen Tagen kehrte die beträchtlich erhöhte Erythrocytenzahl zur Norm zurück. Es liegt hier sehr nahe, an eine Restitution einer abnormen Verteilung zu denken. Doch ist auch einer anderen Möglichkeit zu gedenken, daß nämlich im Sinne der bekannten Versuche von *Barcroft*[3]) die Milz oder auch andere Organe die nach Aussetzen der Vergiftung überflüssig gewordenen Erythrocyten abfangen und speichern und dadurch die normale Blutmischung wieder herstellen können.

Auf eine Diskussion der Frage, wie die Blutgifte die Anreicherung der Erythrocyten bewirken, will ich mich nicht weiter einlassen; dazu sind die tatsächlichen Unterlagen durchaus ungenügend. Nur eines sei kurz erwähnt.

---

[1]) l. c., S. 682. [2]) l. c., S. 682.
[3]) Naturwissenschaften 1925, Nr. 16; Lancet 1925. 14. II.

Hertz und *Erlich*[1]) meinen, daß bei der Polyglobulie durch Toluylendiamin im Blute „Hämatopoetine" erscheinen, die das Knochenmark reizen und dadurch Polyglobulie hervorrufen. Sie haben das Blutserum ihrer Versuchstiere normalen Kaninchen injiziert und eine deutliche Steigerung der Erythrocytenzahl bekommen.

Ich habe das Serum zweier meiner Versuchstiere drei normalen Kaninchen subcutan, einem auch intravenös, injiziert. Die Technik der Serumentnahme, die Aufbewahrung und die verwendeten Dosen glichen denen von *Hertz* und *Erlich*. Es stellte sich aber heraus, daß auch wiederholte Seruminjektionen (*Hertz* und *Erlich* haben nur einmal injiziert) bei den Tieren gar keinen Einfluß auf die Zusammensetzung des Blutes hatten.

Wie dem auch sei, die Annahme einer vermehrten reaktiven Funktion des Knochenmarkes bleibt wohl die plausibelste Erklärung der experimentellen Polyglobulie durch Blutgifte.

Zusammenfassung.

Kurz zusammengefaßt ergibt die Arbeit folgende Resultate:

Mit kleinen Toluylendiamin- und Pyrodindosen läßt sich bei Kaninchen eine Polyglobulie im Blute der Ohrvenen hervorrufen. Gleichzeitig mit der Erythrocytenzahl steigt auch der Hämoglobingehalt, aber gewöhnlich relativ weniger als die Erythrocytenzahl. Nur bei einzelnen Tieren ist die Vermehrung des Hämoglobins größer als die der Erythrocytenzahl.

Gleichzeitig mit der Zunahme des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl steigt auch das Blutkörperchenvolumen, gewöhnlich aber relativ weniger als die Erythrocytenzahl. Die Zunahme des Hämoglobins entspricht ungefähr derjenigen des Volumens und geht mit letzterem parallel, so daß die Hämoglobinkonzentration in den Erythrocyten sich nicht nennenswert verändert.

Die osmotische Resistenz der Erythrocyten bleibt unverändert, sowohl bei der Toluylendiamin- als auch bei der Pyrodinpolyglobulie.

Bei der mit Toluylendiamin erzeugten Polyglobulie sind die Leukocyten gewöhnlich nicht nennenswert quantitativ und qualitativ verändert. Bei der Pyrodinpolyglobulie besteht eine geringe Tendenz zur Vermehrung der Leukocyten, besonders der Lymphocyten.

Bei allen Toluylendiamintieren ist am Anfang der Versuche eine vorübergehende Vermehrung der Zahl der vitalgefärbten und polychromatischen Erythrocyten festzustellen. Bei der Pyrodinpolyglobulie sind diese Zellen gewöhnlich nicht vermehrt.

---

[1]) l. c., S. 680.

Eine Hyperplasie des Knochenmarkes ist bei den mit Toluylendiamin und Pyrodin hervorgerufenen Polyglobulien nicht zu sehen, nur ausnahmsweise bei längerer Dauer der Versuche in den Röhrenknochen eine geringe Vermehrung des roten Markes. Im Rippenmark ist sowohl bei Toluylendiamin- als auch bei Pyrodinpolyglobulie eine geringe relative Verminderung der Zahl der granulierten Markszellen und eine relative Vermehrung der Summe der Erythro- und Myeloblasten festzustellen.

Die Milz, die Leber und die Nieren der Versuchstiere weisen weder makro- noch mikroskopisch nennenswerte Veränderungen auf.

Eine Vermehrung des Eisenpigmentes in der Leber, Milz und Knochenmark ist gewöhnlich bei den Versuchstieren nicht zu finden.

Kleine Dosen von Toluylendiamin und Pyrodin scheinen die erythropoetische Tätigkeit des Knochenmarkes zu steigern.

Die mit Toluylendiamin und Pyrodin erzeugte Polyglobulie kann man bei geschickter Dosierung der Gifte monatelang erhalten, ohne daß die Gesundheit der Tiere darunter leidet. Nach Beendigung der Vergiftung verschwindet die Polyglobulie schnell.

Literatur.

[1]) *Alder, A.*, Eine klinische Methode der Blutkörperchenvolumenbestimmung. Zeitschr. f. klin. Med. **88**, 72. — [2]) *Battistini* und *Rovere*, Experimentelle Beobachtungen über Anämien, hervorgebracht durch Vergiftung mit Pyrodin. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **9**, 325. — [3]) *Barcroft*, Neue Milzforschungen. Naturwissenschaften 1925, Nr. 16. — [4]) *Domarus*, Über Blutbildung in Milz und Leber bei experimentellen Anämien. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 319. — [5]) *Eppinger*, Die hepato-lienalen Erkrankungen. 1920. — [6]) *Friedrich*, Studie zur Toluylendiaminvergiftung. Fol. haematol. **18**, 525. — [7]) *Friedstein*, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der perniziösen Anämie und zur Pathologie der roten Blutkörperchen. Fol. haematol. **12**, 239. — [8]) *Gruber*, Über die Beziehung von Milz und Knochenmark zueinander, ein Beitrag zur Bedeutung der Milz bei Leukämie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 289. — [9]) *Hertz* und *Erlich*, Über den Einfluß kleiner Gaben Toluylendiamins auf das Blut mit einem Beitrag zur Lehre über die Entstehung experimenteller Hyperglobulie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**, 43. — [10]) *Hess*, Vergleichende Untersuchungen am arteriellen kapillaren und venösen Blut des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 200. — [11]) *Hirschfeld*, Über einige Veränderungen der roten Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Fol. haematol. **9**, 534. — [12]) *Hollmann*, Zur Frage der Regeneration des Blutes. St. Petersb. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29. — [13]) *Itami* und *Pratt*, Über Veränderungen der Resistenz und der Stromata roter Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Biochem. Zeitschr. 1909, Nr. 18. — [14]) *Klineberger* und *Carl*, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1912. — [15]) *Masing*, Zur Frage der Regeneration der roten Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. Inaug.-Diss. Dorpat 1908 (russisch). — [16]) *Morawitz* und *Pratt*, Einige Beobachtungen bei experimentellen Anämien. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35. — [17]) *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1923. — [18]) *Netoušek*, Beiträge zum Studium der experimentellen Toluylen-

diaminvergiftungen. Fol. haematol. **18**, 539. — [19]) *Pappenheim*, Definition, hämatologisches Blutbild und pathognostisch-differentialdiagnostische Blutkriterien der perniziösen Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30, S. 1375. — [20]) *Pappenheim*, Unsere derzeitigen Vorstellungen vom Wesen, Ursachen und Zustandekommen der perniziösen Anämien. Fol. haematol. **23**, 150. — [21]) *Pappenheim*, Morphologische Hämatologie. Fol. haematol. **24**. — [22]) *Rubinstein*, Über die Veränderungen des Knochenmarkes bei Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. **42**, 161. — [23]) *Syllaba*, Über die Pathogenese der perniziösen Anämie. Sbornik klinicky **1** u. **2** (tschechisch); Ref. Fol. haematol. **1**, 283. — [24]) *Schustroff*, Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie der hämolytischen Anämien. Inaug.-Diss. Moskau 1915 (russisch). — [25]) *Schustroff*, Über die Erythrocytenresistenz erhöhenden und herabsetzenden Gifte. Fol. haematol. **28**, 381. — [26]) *Schustroff*, Beitrag zur Lehre von den experimentellen chronischen Anämien. Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 490. — [27]) *Schustroff*, Neue Ergebnisse über hämolytische Anämien und den Mechanismus der Resistenzschwankungen der Erythrocyten. Fol. haematol. **29**, 251. — [28]) *Schustroff* und *Vlados*, Arsenik, ein hämolytisches Gift. Fol. haematol. **29**, 99. — [29]) *Schilling*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1924. — [30]) *Tallquist*, Über experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors 1900. — [31]) *Wyssotsky*, Beiträge zur Frage der progressiven perniziösen Anämie. Inaug.-Diss. Moskau 1906 (russisch).

(Aus der exp.-pathol. Abteilung des Obuch-Institutes für Gewerbekrankheiten in Moskau.)

Über die Senkungsgeschwindigkeit der weißen Blutkörperchen.

Von
Erwin Bauer.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 10. Dezember 1926.)

Die hier zu beschreibenden Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der weißen Blutkörperchen wurden zu dem Zwecke unternommen, um festzustellen, ob den morphologischen Veränderungen an den neutrophilen Leukocyten, die von *H. Freifeld* als toxische beschrieben wurden, irgendwelche einfach nachweisbaren physikalisch-chemischen Veränderungen entsprechen. Bei einer Reihe von akuten und chronischen Intoxikationen und infektiösen Erkrankungen beschrieb *H. Freifeld* eine nach ihrer Färbemethode [Carbolfuchsin und Methylenblau[1])] darstellbare charakteristische Veränderungen des Protoplasmas der neutrophilen Leukocyten. Diese Veränderungen lassen sich sehr gut von den bekannten mit Vakuolisation usw. einhergehenden degenerativen Veränderungen abgrenzen. Sie bestehen im wesentlichen in einer mehr oder weniger groben Blautüpfelung des Protoplasmas; das Plasma verliert sein homogenes Aussehen. Diese Veränderungen treten auch an den Myelocyten des Knochenmarkes auf, als Zeichen dessen, daß diese Veränderungen eine Reaktion des Knochenmarkes sind und nicht als eine direkte Wirkung des Toxins auf die im Blute kreisenden Zellen aufzufassen sind. Je nach der Häufigkeit der toxischen Formen werden 4 Grade der Toxizität unterschieden, die mit ÷, ÷÷, ÷÷÷, ÷÷÷÷ bezeichnet werden, wobei eine sehr große Häufigkeit nicht unbedingt mit einer grobkörnigen Blautüpfelung des Plasmas einhergehen muß, vielmehr kann bei einer großen und auch bei einer kleinen Häufigkeit sowohl eine feinkörnige als auch eine grobkörnige Tüpfelung auftreten.

[1]) 20 ccm Leitungswasser werden mit 7 Tropfen Ziehlscher Carbolfuchsinlösung und 5 Tropfen 1% wäßriger Methylenblaulösung (meth. b. med. pur. *Grübler*) versetzt. Färbung des Blutausstriches 1 Stunde lang. Vorherige Fixation mit Methylalkohol 3 Min.

Schon die morphologischen Veränderungen des Protoplasmas der toxischen Leukocyten zeigen, daß es sich vor allem um eine Abnahme des Dispersitätsgrades der Eiweißkolloide handelt, die — wie aus der veränderten Färbbarkeit zu schließen ist — durch eine Veränderung der Reaktion des Dispersionsmittels, evtl. auch durch eine Veränderung der Konzentration anderer Ionen und damit einhergehender Verminderung der elektrischen Ladung der Kolloidteilchen bedingt ist.

Liegt diesen Veränderungen tatsächlich eine Veränderung der Zusammensetzung der Zellflüssigkeit zugrunde und nicht eine durch das Blutplasma bedingte reversible Veränderung, so müssen sie sich auch noch an den ausgewaschenen, isolierten Leukocyten nachweisen lassen. Eine Veränderung der Ladung der Teilchen müßte sich in diesem Falle auch an der veränderten Ladung der Grenzfläche der isolierten Zellen nachweisen lassen. Als einfachste Methode der Prüfung der verminderten Ladung suspendierter Teilchen kann, wenn die Suspension hinreichend dicht ist, die Senkungsgeschwindigkeit dienen. Da die obenerwähnten toxischen Veränderungen an den neutrophilen Leukocyten auftreten, diese aber den weitaus größten Prozentsatz aller weißen Blutkörperchen ausmachen, so war zu erwarten, daß — falls diese toxischen Veränderungen tatsächlich mit einer Ladungsabnahme einhergehen — diese sich in einer beschleunigten Senkung der Leukocytensuspension äußern wird.

Um dieses zu prüfen, wurde in folgender Weise verfahren: 4 ccm aus der Cubitalvene entnommenes und defibriniertes Blut wurden mit 4 ccm 1proz. Essigsäure versetzt und 1 Stunde stehengelassen, wobei öfters gut durchgemischt wurde. Nachdem vollständige Hämolyse eintrat, wurde scharf abzentrifugiert und dreimal mit reichlicher physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Die letzte Waschflüssigkeit wurde abgegossen und der Bodensatz in 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung 5 Minuten stark geschüttelt, wodurch immer eine homogene Suspension erhalten wurde. Diese 4 ccm homogener Suspension wurden dann in graduierte Reagensgläser von 10 mm lichter Weite gegossen und ruhig stehengelassen. Nach 2 Stunden wurde dann die Senkungsgeschwindigkeit abgelesen. In Fällen beschleunigter Senkung zeigte sich nämlich nach dieser Zeit immer eine 5—15 mm breite helle, durchsichtige Zone, die nach unten gegenüber der trüben Zone der Suspension scharf abgegrenzt erscheint (siehe Abb.), während in Normalfällen nach dieser Zeit noch überhaupt keine merkbare Senkung stattfand, d. h. noch keine helle Zone erschien. Die Breite der nach 2 Stunden auftretenden hellen Zone, in Millimeter ausgedrückt, diente uns somit als Maßstab für die Senkungsgeschwindigkeit.

Hat man keine graduierten Röhrchen zur Verfügung, so kann man sich natürlich durch Aufkleben eines Millimeterpapierstreifens aushelfen.

Bei der Ausführung ist nur darauf zu achten, daß die Meßröhrchen nach dem Eingießen der Suspension und nach dem Aufstellen nicht mehr bewegt werden, da — infolge des geringen Unterschiedes im spezifischen Gewicht — auch bei geringer Bewegung die suspendierten Leukocyten durch die Konvektionsströme mitgenommen werden und hierdurch die Schärfe der Grenze stark verwischt und das Ablesen unmöglich gemacht werden kann. Demgegenüber ist zu bemerken, daß der Versuch mit derselben Suspension auch 2—3 mal mit demselben Resultat wiederholt werden kann. Zu betonen wäre noch, daß die Senkungsgeschwindigkeit unabhängig ist von den in Betracht kommenden Schwankungen der Suspensionsdichte, da Fälle von Leukämie oder auch Leukopenie ohne toxische Veränderungen der Leukocyten keine verzögerte oder beschleunigte Senkung zeigten.

Abb. 1.
Links Fall von Tbc. mit beschleunigter Senkungsgeschwindigkeit, bei ← die Grenze sichtbar, r. Normalfall ohne Aufhellungszone. Beide Röhrchen gleichzeitig aufgestellt.

Schilling[1]) konnte bei der Prüfung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten im Blut ebenfalls charakteristische Unterschiede in der Dicke der von weißen Blutkörperchen gebildeten Schicht über der Säule der Erythrocyten beobachten, die er ebenfalls auf die verschiedene Senkungsgeschwindigkeit der weißen Blutkörperchen zurückführte. Um sich über die Unterschiede in der Senkungsgeschwindigkeit der weißen Blutkörperchen zu orientieren, beobachteten sie die Schichtdicke mittels einer mikroskopischen Optik. Sie fanden eine raschere Zunahme dieser Schichtdicke bei infektiösen Erkrankungen. Diesen Unterschied in der Senkungsgeschwindigkeit der Leukocyten gegenüber den Normalfällen erklärten sie sich durch den Einfluß gewisser im Blutplasma vorhandener Stoffe. Abgesehen von der relativ komplizierten Beobachtungseinrichtung, läßt diese Methode — wie die Autoren selbst hervorheben — keine sicheren Schlüsse in den Einzelfällen zu, da die sich senkenden roten Blutkörperchen einen stark störenden und nicht gut berechenbaren Einfluß ausüben und in Fällen stark beschleunigter Erythrocytensenkung die Methode nicht anwendbar ist. Außerdem läßt die Methode keinen Schluß über den Anteil des Blutplasmas und der intracellulären oder protoplasmatischen Veränderungen der Leukocyten beim Zustande-

[1]) Klin. Wochenschr. 1923.

kommen der beschleunigten Senkung zu. Zur Entscheidung der von uns gestellten Frage, ob den toxischen Protoplasmaveränderungen irgendeine leicht verfolgbare physikalisch-chemische Änderung entspricht, war also die *Schilling*sche Methode nicht geeignet.

Nach der oben beschriebenen Methode wurden nun außer einer großen Anzahl normaler Fälle, in welchen wir nach 2 Stunden nie den Beginn einer Senkung beobachten konnten, vorerst 20 Fälle verschiedener Erkrankungen untersucht[1]), die hier tabellarisch zusammengestellt sein mögen, und zwar in der Reihenfolge des Toxizitätsgrades, um ein Bild über die Parallelität zwischen Grad der morphologischen Toxizität und Senkungsgeschwindigkeit zu geben:

Nr.	Diagnose	Krankheitstag	Temperatur Grad	Toxizität	Senkungsgeschwindigkeit mm	Senkungsgeschwindigkeit im Durchsch.
1	Pneumonia	24	37,8	—	0	
2	Pneumonia	17	37	—	0	
3	Pleuro-pneum. Empyem	54	39—36,5	—	0	
4	Tbc. pulm.	—	—	—	0	
5	Tbc. pulm.	—	—	—	0	*0*
6	Tbc. pulm.	—	—	—	0	
7	Tbc. pulm.	—	—	—	0	
8	Tbc. pulm.	—	—	—	0	
9	Leukämie.	—	—	—	0	
10	Pneumonia cruposa . .	21	38	÷	0	*0*
11	Pneumonia cruposa . .	11	39	÷÷	0	*2,5*
12	Lues aortitis	—	—	÷÷	5	
13	Tbc. pulm.	—	—	÷÷÷	7	
14	Tbc. pulm. et laryngis .	—	38—39	÷÷÷	12	*8,0*
15	Tbc. pulm.	—	38—39,9	÷÷÷	5	
16	Pneum. Crup.	8	38	÷÷÷÷	12	
17	Empyem	—	36—38	÷÷÷÷	10	
18	Empyem	—	—	÷÷÷÷	8	*11,0*
19	Abscessus hepat. . . .	37	39	÷÷÷÷	17	
20	Tbc. pulm.	—	39—39,6	÷÷÷÷	8	

Aus dieser Tabelle ist ohne weiteres ersichtlich, daß zwischen dem Toxizitätsgrade und der Senkungsgeschwindigkeit eine ausgesprochene Parallelität besteht. Je größer der prozentuelle Anteil der toxisch veränderten Neutrophilen, um so größer ist die Senkungsgeschwindigkeit. Daß bei der von uns beschriebenen Methode für die vergrößerte Senkungsgeschwindigkeit nur Veränderungen des Zellprotoplasmas verant-

[1]) Für die Ausführung dieser Untersuchungen bin ich Frau Dr. *A. Saitschenko* zu Dank verpflichtet.

wortlich gemacht werden können, nicht aber Stoffe des Blutplasmas, folgt daraus, daß wir das Blutplasma vollkommen auswaschen und nur die weißen Blutkörperchen in der Suspension haben, während das Medium in allen Fällen dasselbe ist. Die Vorbehandlung mit Essigsäure, die einen bedeutenden Einfluß auf die Ladung und somit auf den Dispersitätsgrad der Plasmakolloide haben kann, ist in allen Fällen ebenfalls identisch, so daß der Schluß in jedem Falle berechtigt ist, daß die Zellkolloide in den Fällen beschleunigter Senkung eine geringere Ladung aufweisen oder durch die zugesetzte Säure in bedeutend stärkerem Grade entladen werden. Da weiterhin eine vollkommene Parallelität zwischen Toxizitätsgrad und Senkungsgeschwindigkeit besteht, so spricht dies dafür, daß den von *Freifeld* als „toxische" beschriebenen morphologischen Veränderungen eine physikalisch-chemische Veränderung des Zellplasmas entspricht, bestehend in einer Ladungsabnahme und damit einhergehender Abnahme des Dispersitätsgrades der Zellkolloide. Außer den oben beschriebenen 20 Fällen wurden unsere Ergebnisse von *An. Littwak* an einem größeren Material der Medizinischen Klinik der II. staatlichen Universität Moskaus nachgeprüft und bestätigt. Untersucht wurden 65 Fälle, die sich wie folgt verteilten: 11 Fälle von Endokarditis, 10 Fälle von Tuberkulose, 20 croupöse Pneumonien, 6 Malaria, 5 Lungengangrän, 3 Abdominaltyphus, 6 Fälle von Grippe und einige andere.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen läßt sich nach Frl. *Littwak* in folgendem zusammenfassen:

Der Beginn der Senkung konnte im allgemeinen innerhalb 3—4 Stunden beobachtet werden, in Fällen hochgradiger Toxizität dagegen schon innerhalb der ersten Stunde, wobei nach 2 Stunden die Senkung 5 bis 6 mm und mehr betrug.

In den Fällen von Endocarditis lenta mit normaler Leukocytenzahl oder auch mit Leukopenie, ohne Linksverschiebung der Leukocytenformel, war nur geringe Toxizität und normale Senkungsgeschwindigkeit zu beobachten, in den Fällen mit Leukocytose und einer Linksverschiebung nach *Schilling* war der Toxizitätsgrad größer und die Senkungsgeschwindigkeit entsprechend beschleunigt. Dagegen war bei den Malariafällen, trotz starker Verschiebung der Leukocytenformel in einigen Fällen, nie eine Toxizität und dementsprechend auch nie eine beschleunigte Senkung zu konstatieren. Die Fälle von Lungengangrän zeigten Leukocytose, ohne Verschiebung der Formel, und zeigten ebenfalls weder Toxizität noch beschleunigte Senkung.

Die Fälle von Tuberkulose ergaben ebenfalls eine Parallelität zwischen Toxizitätsgrad und Senkungsgeschwindigkeit.

In Fällen akuter Erkrankungen mit Leukocytose, Linksverschiebung nach *Schilling*, wie z. B. bei croupöser Pneumonie, war meistens hoher Toxizitätsgrad und stark beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit zu beobachten.

Zusammenfassend läßt sich aus den gesamten 85 Fällen also folgendes schließen:

Die Senkungsgeschwindigkeit der Leukocyten ist unabhängig von Leukocytose und Leukopenie, von dem Vorhandensein einer Verschiebung der leukocytären Formel nach *Schilling*, sie ist ebenso unabhängig von der Temperatur des Kranken usw. und zeigt nur eine Abhängigkeit von dem „Toxizitätsgrade", mit welchem sie auch quantitativ eine weitgehende Parallelität aufweist.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik. — Leiter: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *W. His.*)

Nachprüfung des Prymschen Verfahrens der „Leukocytenzählung auf der Zählplatte“.

Von
Dr. Max Ueckert,

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Februar 1927.)

In Nr. 15 der Münchener Medizinischen Wochenschrift 1926 wurde unter dem Titel „Leukocytenzählung auf der Zählplatte“ von *Prym*, Bonn, ein neues Verfahren der Leukocytenzählung angegeben. Dieses Verfahren gibt das altbewährte Zählkammerprinzip auf und verwendet eine Zählplatte. Letztere besteht aus einem Objektträger, dem ein Stanniolring aufgelegt ist, der in seiner Mitte genau 2 qcm der Objektträgeroberfläche frei gibt (Abb. 1).

Bezeichnung

Abb. 1. Zählplatte nach *Prym* (natürl. Größe).
Die schraffierte Kreisfläche dient zur Beschickung der Platte.

Auf dieser Kreisfläche wird eine abgemessene Menge Blut von 20 cmm gleichmäßig ausgebreitet, getrocknet, gefärbt und gezählt. Unter der Voraussetzung, daß sich 20 cmm auf 2 qcm Fläche gleichmäßig ausgebreitet haben, entspricht 1 cmm Blut $^1/_{10}$ qcm = 10 qmm Fläche des Blutausstriches. Kennt man nun die Gesichtsfeldgröße des verwendeten Mikroskops, angegeben in Quadratmillimeter, so läßt sich leicht die Zahl ermitteln, die angibt, wieviel Gesichtsfelder in ihrer Gesamtheit 10 qmm des Ausstriches ausmachen. Diese Zahl, Multipli-

kator genannt, wird mit dem Durchschnittswert für ein Gesichtsfeld multipliziert und liefert so die absoluten Leukocytenwerte für 1 cmm Blut.

Um zu gerechter Würdigung der neuen Zählmethode zu gelangen, ist eine kurze Schilderung der Herstellung eines Zählplattenpräparates notwendig.

Oberstes Gesetz bei der Fertigstellung eines solchen Präparates ist peinlichste Sauberkeit und Entfettung der vom Stanniolring umschlossenen Fläche. Ein Bäuschchen Seidenpapier, gehalten mit einer Pinzette und getränkt mit Chloroform, reibt die Zählfläche mehrmals sorgfältig ab. Diese Prozedur wird unter Verwendung von Äther mehrmals wiederholt, darauf erfolgt Nachreiben am besten mit sauberem Wildleder. Die Verrichtungen sind leichter beschrieben als ihr Zweck erreicht. Wattebäuschchen zu verwenden empfiehlt sich nicht; denn das geringfügigste Fäserchen gibt dem gerinnenden Blute in höchst unwillkommener Weise Anlaß, sich mit seinen Blutelementen um dieses zu konzentrieren, ein Umstand, der der gleichmäßigen Ausbreitung der Blutkörperchen entscheidend entgegenwirkt. Zur Beschickung der Zählplatte verwendet man eine Mikropipette, die gleichzeitig auf 5 cmm und 25 cmm geeicht ist. Die Gewinnung des Blutes ist die übliche. Es wird bis zur Marke 25 aufgesogen und bis zur Marke 5 auf die Zählplatte ausgeblasen, so daß genau 20 cmm Blut auf die Platte gelangen. Die Ausbreitung des Blutes innerhalb des Stanniolringes geschieht unter ständiger Nachhilfe mit einer mit Paraffin leicht angefetteten gebogenen Nadel und unter drehenden und hebenden Bewegungen der Platte bei fortgesetzter Beobachtung über einer weißen Unterlage. Diese zweifellos schwierigste Etappe in der Herstellung des Präparates muß so schnell erledigt werden, daß man von der beginnenden Gerinnung des Blutes nicht überrascht wird. Die Koagulation wird in einer feuchten Kammer abgewartet, es erfolgt dann das Trocknen, das unter Fernhaltung von Staub geschehen muß. Zu schnelles Eintrocknen muß vermieden werden. Das gut getrocknete Präparat wird 10 Min. durch eine 2proz. Formaldehydlösung und weitere 10 Min. durch Aqua destillata ausgelaugt und dann getrocknet. Hierauf färbt man $^3/_4$ Stunden lang mit einer 100fach verdünnten Giemsa-Lösung, spült mit Aqua dest. ab und läßt trocknen. Damit ist die Herstellung des Präparates beendet, und es kann zur Auszählung geschritten werden.

Nach Vorschrift des Autors sollen 10 Reihen mit je 10 Gesichtsfeldern gezählt werden, doch zwingt ungleichmäßige Ausbreitung des Blutes häufig zu einer Abweichung von dieser Zählmanier, wenn man dichte und dünne Stellen gleicherweise antreffen will. Von den 100 Gesichtsfeldern werden die ersten 40 auch differenziert.

Nachprüfung.

Um das Zählplattenverfahren auf seine Zuverlässigkeit und Genauigkeit zu prüfen, wurde das bewährte Zählkammerverfahren zur Kontrolle der Leukocytenzahlen, der dünne Blutausstrich zur vergleichsweisen Beurteilung des Differentialergebnisses herangezogen. Als Zählkammer fand die Bürkersche Kammer Verwendung, und zwar wurden bei exakter, d. h. gleichmäßiger Füllung, 5—9 qmm-Felder ausgezählt. Zur Gewinnung der relativen Zahlen wurden unter Ver-

Beispiel eines ausführlichen Haemogramms.

Fallmer, Präparat I. Lymphatische Aleukämie.

Ges. Feld	B	E	My	J	St	S	L	Mo
1	—	—	—	—	—	—	17	—
2	—	—	—	—	2	—	13	—
3	—	—	—	—	4	2	11	—
4	—	—	—	—	1	1	21	—
5	—	—	—	—	3	—	15	—
6	—	—	—	—	2	—	16	—
7	—	—	—	—	2	1	20	—
8	—	1	—	—	3	1	15	—
9	—	—	—	—	1	—	11	—
10	—	—	—	—	3	1	21	—
1	—	—	—	—	5	—	21	1
2	—	—	—	—	2	1	20	—
3	—	—	—	—	2	1	22	—
4	—	—	—	—	1	2	8	—
5	—	—	—	—	4	—	18	—
6	—	1	—	—	2	2	15	—
7	—	1	—	—	1	1	18	—
8	—	1	—	—	1	1	22	—
9	—	—	—	—	3	—	18	—
20	—	—	—	—	4	—	21	—
1	—	—	—	—	—	—	23	—
2	—	—	—	1	2	1	11	—
3	—	—	—	—	1	1	12	—
4	—	—	—	—	2	2	18	—
5	—	—	—	—	1	4	16	—
6	—	—	—	—	4	3	18	—
7	—	—	—	—	1	3	8	—
8	—	—	—	—	1	—	15	—
9	—	—	—	—	—	2	16	—
30	—	—	—	—	1	1	16	—
1	—	—	—	—	—	1	17	—
2	—	1	—	—	4	2	24	—
3	—	—	—	—	1	1	16	—
4	—	—	—	—	4	2	14	—
5	—	—	—	—	3	3	16	—
6	—	—	—	—	3	2	22	—
7	—	—	—	—	—	—	18	—
8	—	—	—	—	3	2	24	—
9	—	—	—	—	2	2	17	—
40	—	—	—	—	1	—	22	—
Sa.	—	5	—	1	80	46	686	1
	819							

Leukocyten in 40 Gesichtsfeldern = 819
\+ „ „ 60 „ = 1229

Leukocyten in 100 Gesichtsfeldern = 2048

Durchschnittswert f. 1 Gesichtsfeld 20,48
Multiplikator 440,7
Leukocyten in 1 cmm 9025,536

Verfahren	Absol. Zahlen	Relative Zahlen							
		B	E	My	J	St	S	L	Mo
Zählkammer u. Ausstrich	8600	—	1	—	—	22	12	65	—
Zählplatte	9025	—	0,6	—	0,1	9,8	5,8	83,6	0,1

31	18	25	27	19	16	23	28	24	20	= 231
19	21	15	17	22	18	24	30	14	12	= 192
20	12	13	16	22	18	17	21	23	21	= 183
17	25	18	29	25	16	16	20	26	28	= 220
14	19	16	25	19	14	15	23	12	22	= 179
18	23	19	28	14	30	28	24	18	22	= 224
									Sa.	= 1229

wendung der Schillingschen Hämogrammformel 200 Zellen des Ausstrichs differenziert.

Das Zählplattenverfahren wurde streng nach den Vorschriften des Autors gehandhabt. Zur Verwendung gelangten durchweg gelungene Zählplattenpräparate, die erst hergestellt wurden, nachdem sich der Untersucher genügend mit der schwierigen Technik der Methode vertraut gemacht hatte. Es werden nunmehr im folgenden die Ergebnisse von 39 Leukocytenzählungen mitgeteilt, von denen 29 gleichzeitig differenziert und nach dem Schema der Schillingschen Hämogrammformel übersichtlich gemacht wurden. Jedes Hämogramm setzt sich aus 40 Reihen zusammen, denen 40 Gesichtsfelder entsprechen. Jede Reihe enthält die in einem Gesichtsfeld vorgefundenen Leukocytenarten. Darunter finden sich — in Reihen zu je 10 Gesichtsfeldern übersichtlich angeordnet — die Zählergebnisse von 60 weiteren Gesichtsfeldern. Außerdem enthält jede Tafel die Angabe des verwendeten Multiplikators, sowie eine Zusammenstellung der Ergebnisse jeder Zählung, wie sie durch Kammerzählung, Plattenverfahren und dünnem Ausstrich gewonnen wurden. Die Präparate 30—39 stellen eine Versuchsreihe dar, die von dem Blut derselben Patientin zu gleicher Zeit hergestellt wurde, um so das Verfahren gewissermaßen durch sich selbst zu kontrollieren Die ungekürzte Wiedergabe sämtlicher Hämogrammformeln mußte aus Gründen der Raumersparnis unterbleiben. Als Beispiel des ausführlichen Hämogramms möge eine Tabelle dienen, die dem Präparat I entspricht. Ihr folgt eine übersichtsweise Zusammenstellung aller Untersuchungsergebnisse auf Seite 726—728.

Besprechung der Ergebnisse.

Ein gutes Zählverfahren muß 3 Kardinalforderungen erfüllen. Es muß leicht ausführbar, hinreichend genau und wenig zeitraubend sein. Die letztere Forderung gilt weniger für wissenschaftliche als für praktische Bedürfnisse.

Verrichtungen beim Zählkammerverfahren und Blutausstrich.

Nr.	Art der Verrichtung	Zeit in Min.
1	Durchspülen der Mischpipette mit Wasser	
2	Durchspülen der Mischpipette mit Alkohol	
3	Trocknen der Mischpipette mit Äther	5
4	Füllen der Mischpipette mit Blut	
5	Nachsaugen mit Acid. aceticum	3
6	Säubern der Kammer	
7	Füllen der Kammer	5
8	Auszählen von 3 T.Z.-Feldern	10
9	Reinigen des Objektträgers für den Ausstrich . . .	
10	Ausstreichen des Blutes	
11	Trocknen	5
12	Fixieren	3
13	Herstellung der Giemsa-Lösung	3
14	Färben	
15	Nachspülen mit Aqua dest.	25
16	Trocknen	5
17	Differenzieren von 200 Zeilen	10
18	Berechnung	5
Sa. 18	Verrichtungen in	79

Verrichtungen beim Zählplattenverfahren.

	Nr.	Art der Verrichtung	Zeit in Min.
	1	Abreiben der Zählplatte mit Chloroform	
	2	Abreiben der Zählplatte mit Äther	
	3	Nachreiben der Zählplatte mit Wildleder	10
	4	Durchspülen der Meßpipette mit Wasser	
	5	Durchspülen der Meßpipette mit Alkohol	
	6	Trocknen der Meßpipette mit Äther	
	7	Füllen der Meßpipette mit Blut	6
	8	Ausblasen des Blutes	
	9	Ausbreiten des Blutes	1
	10	Gerinnung des Blutes in der feuchten Kammer .	10
	11	Trocknen im Exsiccator	60
	12	Behandlung mit Formaldehydlösung	10
	13	Behandlung mit Aqua dest.	10
	14	Nachspülung und Ablaufenlassen	5
	15	Herstellung der Giemsa-Lösung	3
	16	Färben	45
	17	Nachspülen mit Aqua dest.	
	18	Trocknen	15
	19	Differenzieren von 40 Gesichtsfeldern	40
	20	Auszählen von 60 Gesichtsfeldern	25
	21	Gesamtberechnung	20
Sa.	21	Verrichtungen in	250

An erster Stelle führt nun *Prym* als Vorzug des neuen Verfahrens seine leichte Herstellungstechnik an und behauptet: „Es sind wesentlich weniger einzelne Verrichtungen notwendig, um das eine Dauerpräparat für absolute und Differentialzählung herzustellen, als notwendig sind zur Zählung in der Zählkammer und zur Differentialzählung im gefärbten Ausstrich."

Zur Interpretation dieser Verhältnisse sei eine Gegenüberstellung der notwendigen Verrichtungen beider Verfahren angeführt, die zeigt, daß dieser Vorzug nicht besteht. Gleichzeitig ist hinter jeder Verrichtung die für ihre Ausführung benötigte Zeit angegeben.

Ein Vergleich beider Übersichten zeigt, daß zur Herstellung eines Zählplattenpräparates *nicht weniger, sondern mehr Verrichtungen notwendig sind.* Sehr vorteilhaft fällt der Vergleich beider Verfahren zugunsten des Kammerverfahrens aus, wenn die Zeit berücksichtigt wird. Die angegebenen Zeiten beziehen sich auf Leukocytenwerte, wie sie bei normalen Verhältnissen gefunden werden, sie erhöhen sich entsprechend höheren Leukocytenwerten. Wenn man berücksichtigt, daß das Reinigen, Füllen und Auszählen der Kammer während der Färbezeit bequem erledigt werden kann, so verschiebt sich dieses Verhältnis weiterhin zugunsten der Zählkammer. Man gebraucht demnach bei Anwendung der Kammer und des Blutausstrichs ungefähr 1 Stunde, um zum Ergebnis zu gelangen, eine Zeit, die, wie die Praxis lehrt, eher unterboten als überschritten wird. *Demgegenüber erfordert das Zählplattenverfahren mindestens das 4fache der Zeit zu seiner Durchführung.* Allerdings soll

nicht unberücksichtigt bleiben, daß sich diese Zeiten bei Anwendung der Platte zu Serienuntersuchungen umso günstiger stellen, je größer die Reihe der Untersuchungen ist. Während sich die bei der Kammerzählung für die Einzeluntersuchung erforderlichen Zeiten einfach addieren, außer der Zeit für die Färbung, gelingt es mit Hilfe des Prymschen Verfahrens, eine ganze Präparatserie in annähernd derselben Zeit herzustellen, wie sie für die einzelne Platte benötigt wird.

Übrigens sei noch auf einen Mißstand bei der Herstellung des Plattenpräparates aufmerksam gemacht, der sich bei der Reinigung der Zählplatte ergibt. Während die Säuberung der Mischpipette beim Zählkammerverfahren maschinell unter Zuhilfenahme der Wasserstrahlpumpe schnell und mit großer Sicherheit erfolgen kann, ist man bei dieser Prozedur bei der Zählplatte auf die manuelle Tätigkeit angewiesen. Das letztere Unterfangen ist naturgemäß zeitraubender und weniger erfolgreich. Selbst die einmal fett- und staubfreie Zählplatte kann wieder unbrauchbar werden, wenn man dem Staub der Luft nicht den Zutritt verwehrt, während die gereinigte Pipette gebrauchsfähig bleibt, ohne daß man es nötig hat, sie bis zu ihrer Verwendung besonders sorgfältig aufzubewahren.

Ein entscheidendes Urteil über die Schwierigkeiten beider Verfahren kann man sich bilden, wenn man die Beschickung der Zählplatte mit der entsprechenden Manipulation beim Kammerverfahren, der Beschickung der Zählkammer, vergleicht.

Eine offene Bürkersche Kammer zu füllen gelingt leicht, 20 cmm Blut auf der Platte gleichmäßig auszubreiten ist ein Kunststück. Auch *Prym* hält diesen Akt für den schwierigsten seines Verfahrens. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß vom Augenblick der Blutentnahme schnell gearbeitet werden muß. Das Blut kommt nacheinander mit der Innenwand der Capillaren, mit der Zählplatte und dann mit der gebogenen Nadel in Kontakt, alles Fremdkörper, die bekanntlich eine Beschleunigung der Blutgerinnung herbeiführen. Erschwerend wirken weiterhin die thermischen Verhältnisse der umgebenden Luft, indem höhere Temperaturen nicht nur ein beschleunigtes Sedimentieren der Blutkörperchen, sondern auch ein schnelles Eintrocknen des Blutserums begünstigen. Der Herstellungsweg von der Blutentnahme zur feuchten Kammer ist also ein sehr kurzer und muß mit einiger Hast zurückgelegt werden. Hat das Präparat die feuchte Kammer erreicht, so birgt von nun ab das weitere Verfahren keine nennenswerten Schwierigkeiten mehr. Die Gerinnung wird in der feuchten Kammer abgewartet, das Trocknen geht im Exsiccator vor sich. Während das der feuchten Kammer frisch entnommene Präparat einen geradezu ästhetischen Anblick gewährt, treten bei der Betrachtung des getrockneten Präparates alle Fehler in der Ausbreitung des Blutes deutlich zutage, jene Fehler, die auch nach Ansicht des Autors dieses Verfahrens selbst im bestgelungensten Ausstrich zu finden sind.

Wie sich diese Unregelmäßigkeiten in der Ausbreitung des Blutes auf die Exaktheit des Verfahrens auswirken, wird weiter unten ausführlich behandelt werden.

B. Fehlerquellen.

Nachdem nunmehr die technischen Schwierigkeiten des Verfahrens gewürdigt wurden, sollen einige Fehlerquellen aufgezeigt werden.

Wie eingangs bei der Schilderung des Verfahrens bereits gesagt wurde, kommt zur Abmessung der Blutmenge eine Mikropipette zur Anwendung, die auf 5 cmm und 25 cmm geeicht ist. Das bis zur Marke 25 aufgesogene Blut wird bis zur Marke 5 auf die Platte ausgeblasen. Da eine gewisse Blutmenge hierbei an den Capillarwänden haften bleibt, gelangen nicht ganz 20 cmm Blut auf die Platte. Auch bei der Hämoglobinbestimmung nach *Sahli* werden 20 cmm Blut mit einer Mikropipette abgemessen und in $^1/_{10}$ Normalsalzsäure ausgeblasen, auch hier bleibt Blut an den Capillarwänden haften, doch gelingt es durch wiederholtes Auswaschen mit der Verdünnungsflüssigkeit, jene Blutreste ihrer Bestimmung noch zuzuführen. Ein derartiger Ausweg läßt sich beim Plattenverfahren nicht herbeiführen, es sei denn, daß die verwendeten Pipetten bei ihrer Herstellung dementsprechend geeicht werden.

Noch auf andere Art kann sich eine geringe Blutmenge der Berücksichtigung entziehen. Es kommt des öfteren vor, daß sich bei der Reinigung der Zählplatte der innere Rand des Stanniolringes von seiner Unterlage löst. Dieser Capillarspalt saugt Blut auf und vermindert damit die auf der Kreisfläche ausgebreitete Blutmenge. Vielleicht ließe sich dieser Übelstand umgehen, indem man die zur Anfertigung des Präparates benötigte Kreisfläche mit entsprechender Tiefe in den Objektträger hineinschleift. Hierbei würden sich die Herstellungskosten wohl erhöhen, doch würde sich dadurch nicht nur diese Fehlerquelle beseitigen lassen, sondern die Haltbarkeit der Zählplatte würde größer, und die Reinigung derselben könnte schneller, nachdrücklicher und sorgloser vor sich gehen.

Eine andere geringfügige Fehlerquelle ist darin zu suchen, daß trotz aller Sorgfalt in der Behandlung der ausstreichenden Nadel doch noch Blutreste an dieser haften bleiben. Dieser Umstand sei nur angeführt, zahlenmäßig wirkt er sich sicher nicht in eingreifender Weise auf das Resultat aus.

Bedenklicher sind schon Fehler, die sich bei der Berechnung der Gesichtsfeldgröße des Mikroskops ergeben können.

Man verfährt hierbei bekanntlich so, daß man das zur Verwendung gelangende optische System auf ein Thoma-Zeiss-Netz einstellt und mit Hilfe dieser Netzteilung die Größe des Durchmessers des kreisrunden Gesichtsfeldes zu eruieren sucht. Die Seitenlänge eines sog. kleinsten Quadrates des Thoma--Zeiss-Netzes beträgt $^1/_{20}$ mm. Will es der Zufall, so beträgt der Durchmesser ganze Vielfache der Zwanzigstelmillimetereinteilung, also $^3/_{20}$ oder $^4/_{20}$ oder $^5/_{20}$. In diesen Fällen ist es verhältnismäßig einfach — eine genügende Randschärfe der Ölimmersion vorausgesetzt — den Durchmesser genau zu bestimmen. In einiger Verlegenheit befindet man sich dagegen, wenn der Durchmesser nicht mit Teilpunkten der Netzeinteilung koinzidiert. Man ist dann gezwungen Teilstrecken eines Zwanzigstelmillimeters abzuschätzen. Es handle sich beispielsweise darum, ob der Durchmesser $d = 3{,}4 \cdot {}^1/_{20}$ mm oder $3{,}5 \cdot {}^1/_{20}$ mm groß ist. Die Differenz beider Ablesungen wäre also $0{,}1 \cdot {}^1/_{20}$ mm $= 0{,}005$ mm, eine Strecke, die selbst bei Betrachtung unter Ölimmersion leicht falsch abgeschätzt werden kann. Wie dieser Fehler in der Ablesung sich im Resultat auswirkt, soll das folgende praktische Beispiel zeigen.

F = Fläche,
d = Durchmesser,
r = Radius,
$\pi = 3{,}14$,
M = Multiplikator.

Beispiel A. $d = 3{,}4 \cdot 0{,}05$ mm
$r = 1{,}7 \cdot 0{,}05 = 0{,}085$ mm

$$F = r^2 \cdot \pi \qquad \log F = 2 \log r = 2 \cdot \log 0{,}085 = 0{,}8588 - 3$$
$$= 0{,}02269 \text{ qmm} \qquad + \log \pi = \log 3{,}14 = 0{,}4971$$
$$\log F = 0{,}3559 - 2$$

$$M = \frac{10}{F} \qquad \log M = \log 10 = 1{,}0000$$
$$- \log F = 0{,}3559 - 2$$
$$= 440{,}7 \qquad \log M = 2{,}6441$$

Beispiel B. $d = 3{,}5 \cdot 0{,}05$ mm
$r = 1{,}75 \cdot 0{,}05 = 0{,}0875$ mm

$$F = r^2 \cdot \pi \qquad \log F = 2 \cdot \log r = 0{,}8840 - 3$$
$$= 0{,}02406 \text{ qmm} \qquad - \log 3{,}14 = 0{,}4971$$
$$0{,}3811 - 2$$

$$M = \frac{10}{F} \qquad \log M = \log 10 = 1{,}0000$$
$$= 415{,}9 \qquad - \log F = 0{,}3811 - 2$$
$$0{,}6189 + 2$$

In einem Falle von lymphatischer Aleukämie (s. Präparat 1) ergaben sich unter Verwendung dieser beiden Multiplikatoren folgende Gesamtleukocytenzahlen:

Beispiel A. $440{,}7 \cdot 20{,}48 = 9025$ Leukocyten.
Beispiel B. $415{,}9 \cdot 20{,}48 = 8517$ Leukocyten.

Die Differenz beider Zahlen beträgt ungefähr 500 oder prozentual ausgedrückt über 5%. Das ist aber ein Fehler, der schon beträchtlich ins Gewicht fällt. Nun kann man allerdings diese Fehlerquelle, die sich aus der ungenauen Abschätzung des Durchmessers des Gesichtsfeldes herleitet, umgehen. Durch Ausziehen des Tubus gelingt es jederzeit, den Durchmesser mit Teilpunkten der Zwanzigstelmillimetereinteilung zur Koinzidenz zu bringen. Dadurch wird die Berechnung des Gesichtsfeldes eine genauere, die Handhabung des Mikroskops aber eine unbequeme. Die Tubuslänge kann sich leicht unbemerkt während des Arbeitens ändern. Damit erfährt die Gesichtsfeldgröße eine Änderung, und die vorstehende Rechnung zeigt anschaulich, wie sich dieser Mißstand dann im Resultat dokumentieren würde.

Waren die bisher gezeigten Fehlerquellen mehr weniger unwesentlich für die Exaktheit der Methode, so liegt in der Ungleichheit der Ausbreitung des Blutes auf der Platte das Grundübel des Verfahrens. Bei jedwedem Zählverfahren ist die Ungleichheit in der Verteilung der Blutkörperchen überhaupt die Hauptfehlerquelle. *Bürker* schreibt darüber in bezug auf das Kammerverfahren: „Die Fehler, welche bei Entziehung, Abmessung und Verdünnung des Blutes gemacht werden,

kommen gegenüber dem bedenklichsten Fehler bei der Zählung roter Blutkörperchen, nämlich der stets etwas ungleichmäßigen Verteilung derselben auf der Zählfläche, wenig in Betracht.“ Daß dieser Fehler beim Zählplattenverfahren ganz bedenklich ausfällt, hängt damit zusammen, daß unverdünntes Blut ausgestrichen wird. Eine Flüssigkeit, in die korpuskuläre Elemente suspendiert sind, läßt sich um so gleichmäßiger und schneller ausbreiten, je dünnflüssiger sie ist, d. h. je geringer ihre Viscosität ist. Eine 10- bzw. 100fach verdünnte Blutlösung, wie sie beim Kammerprinzip angewendet wird, wird sich viel schneller ausbreiten lassen, als das unverdünnte Blut, zumal bei der Kammerfüllung die Capillarattraktion als selbsttätige Kraft noch hinzutritt. Nach *Hess* sind die Normalwerte der Blutviscosität 4,40 für Frauen und 4,74 für Männer. Hierbei handelt es sich um relative Werte, d. h. um Beziehungswerte zu Wasser. Demnach muß sich für eine 10fach verdünnte Blutmenge eine Viscosität ergeben, die nur wenig über der des Wassers — nämlich 1 — liegt. Der Erfolg einer solchen Verdünnung liegt also einmal in der besseren Ausbreitungsmöglichkeit, dann aber auch in der vollkommenen Ausschaltung des Gerinnungsvorganges. Daß die Oberflächenspannung und die Adhäsion des Bluttropfens am Plattenboden auch noch Kräfte sind, die bei seiner Verteilung zu überwinden sind, möge nur der Vollständigkeit halber erwähnt sein.

Eine kurze mathematische Überlegung wird zeigen, daß auch die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen einen bedeutenden Einfluß auf die Gleichmäßigkeit des Ausstriches gewinnt. Zu diesem Zwecke sind 2 Fragen zu beantworten:

1. Wie hoch ist die Blutschicht des fertigen Präparates?
2. Um welchen Betrag sedimentieren die Blutkörperchen in der zum Ausstreichen benötigten Zeit?

Zu 1. Die Höhe der Blutschicht ist leicht zu berechnen, wenn man bedenkt, daß die ausgebreitete Blutschicht stereometrisch als Zylinder mit sehr geringer Höhe H aufzufassen ist. Von diesem Zylinder kennt man den Inhalt I und die Grundfläche G.

$$J = r^2 \cdot \pi \cdot H \qquad J = 20 \text{ cmm}$$

$$H = \frac{J}{r^2 \cdot \pi} . \qquad r^2 \cdot \pi = 200 \text{ qmm}$$

$$= \frac{20}{200} = \frac{1}{10} \text{ mm} .$$

Die Höhe beträgt also $^1/_{10}$ mm.

Zu 2. Es werde eine normale Senkungsgeschwindigkeit von 3 mm pro Stunde angenommen. Die zum Ausstreichen benötigte Zeit sei mit 45 Sekunden bemessen, wobei 30 Sekunden auf das Aufblasen und Verteilen des Blutes mit der Nadel, die restlichen 15 Sekunden auf

verteilende, drehende und hebende Bewegungen des Präparates entfallen mögen. Wenn nun ein Blutkörperchen in 1 Stunde um 3 mm sinkt, so sinkt es in 30 Sekunden um $^3/_{120}$ mm gleich $^1/_{40}$ mm. Das ist aber $^1/_4$ der Gesamthöhe des Präparates. Diese Überlegung zeigt also, daß nach Ablauf von 30 Sekunden sich alle Blutkörperchen, die sich im unteren Viertel der Blutschicht befinden, bereits gesenkt haben und den verteilenden Bewegungen nicht mehr oder nur in sehr geringem Umfange folgen. Der Berechnung sind sehr günstige Umstände zugrunde gelegt. Zeigt das Blut beschleunigte Senkungsreaktion, oder dauert die Anfertigung des Präparates länger als 45 Sekunden, so wird das Gleichmaß in der Verteilung noch mehr gestört.

Daß auch die Temperatur mittelbar einen Einfluß auf die Ausbreitung des Blutes auf der Platte ausübt, ist ersichtlich, wenn man die Beobachtungen *Gottsteins* verwertet, der zeigen konnte, daß die gleiche Blutmischung, bei 10° und bei 35—40° ausgezählt, Differenzen von 8—12% ergab.

Bürker erklärte diese Unterschiede im Resultat durch die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit bei steigenden Temperaturen. Er konnte nachweisen, daß die Senkungsreaktion der gleichen Blutlösung bei 21,3° doppelt so schnell abläuft wie bei 4,3°.

Abb. 2. Multiplikator 318,36.

Die zum Teil recht unsicheren Ergebnisse der *Prym*schen Zählmethode gaben den Anlaß, einmal nachzuprüfen, ob die nach dem Vorschlag des Autors durchzuzählende Fläche von 100 Gesichtsfeldern genügt, um zu einem einigermaßen verläßlichen Resultat zu kommen.

Um diese Frage zu beantworten, muß man davon ausgehen, daß die Größe der ausgezählten Fläche von der Gesichtsfeldgröße abhängig ist. Letztere findet ihren arithmetrischen Ausdruck im Multiplikator, einer Zahl, die angibt, auf wieviel Gesichtsfelder des Präparates sich 1 cmm Blut ausgebreitet hat. *Prym* arbeitete nach seiner Publikationsschrift mit dem Multiplikator 318,3, d. h. 1 cmm Blut entspricht 318,3 Gesichtsfeldern. Da 20 cmm Blut ausgestrichen wurden, entsprechen dieser Blutmenge $20 \cdot 318{,}3 = 6366$ Gesichtsfelder. Von diesen 6366 Gesichtsfeldern werden 100 das ist rund $^1/_{64}$ der Gesamtfläche ausgezählt. Eine genaue graphische Darstellung des Verhältnisses der Gesamtfläche zur ausgezählten Fläche zeigt die nebenstehende Abb. 2.

Nun erscheinen die Leukocyten bei dieser Vergrößerung kleiner als im gewöhnlichen Ausstrichpräparat. Im Interesse einer genauen Differenzierung ist

man gezwungen, eine stärkere Vergrößerung anzuwenden. Je stärker aber die Vergrößerung ist, umso kleiner ist das Gesichtsfeld, umso kleiner also die 100 Gesichtsfeldern entsprechende durchgezählte Fläche. Bei stärkeren Vergrößerungen ist also das Verhältnis der Gesamtfläche zur durchgezählten Fläche noch ungünstiger. Auf diesen Umstand weist *Prym* in seiner Publikation nicht hin. Doch ergibt sich hieraus als zwingende Notwendigkeit, daß bei stärkerer Vergrößerung mehr als 100 Gesichtsfelder durchgezählt werden müssen, wie dies *Prym* für wenig gelungene Präparate fordert.

Abb. 3. Multiplikator 440,7.

Abb. 4. Multiplikator 673,4.

Verfasser wandte bei seinen Nachprüfungen 3 verschiedene optische Systeme an, denen die Multiplikatoren 318,36, 440,7 und 673,4 entsprechen. Der erste von ihnen ist identisch mit dem von *Prym* verwendeten (Abb. 2). Bei den Multiplikatoren 440,7 und 673,4 wird $^1/_{88}$ bzw. $^1/_{135}$ der Gesamtfläche der Zählplatte berücksichtigt. Die Abb. 3 und 4 geben die graphische Darstellung dieser Verhältnisse wieder und zeigen, wie gering die Möglichkeit ist, mit dieser kleinen Fläche tatsächlich die dünneren und dichteren Stellen des Präparates gleicherweise zu erfassen. Da innerhalb einer Zählung Okular und Tubuslänge unverändert bleiben müssen — sonst ändert sich die Gesichtsfeldgröße und mit ihr der Multiplikator — so kann man, wie dies im Interesse einer genauen Differenzierung des öfteren erforderlich ist, verschiedene Vergrößerungen nicht nebeneinander anwenden.

Kritik der Ergebnisse.

Es soll nunmehr zu einer kurzen Besprechung der Tabellen geschritten werden. Die Präparate 1—29 zeigen das gegenseitige Verhältnis der Ergebnisse zueinander, wie sie durch Verwendung der Zählplatte und

der Zählkammer erhalten wurden. Von diesen 29 Untersuchungen liegen die Ergebnisse der Zählplatte in 9 Fällen 1—10%, in 11 Fällen 11—20%, in 6 Fällen 21—30%, in 2 Fällen über 30% über oder unter dem entsprechenden Zählkammerergebnis. Ein Präparat konnte überhaupt nicht ausgezählt werden. Nun ist bei diesem groben Vergleich das Kammerergebnis als absoluter Maßstab genommen. Nimmt man den wahrscheinlichen Fehler der Kammerzählung mit $\pm$ 5—10% an, so wird dadurch der ungünstige Eindruck, den die teilweise recht großen Differenzen hervorrufen, zweifellos etwas gemildert. Um nun eine Basis zu schaffen, von der aus Vergleiche von mathematischer Schärfe möglich sind, wurde in den folgenden 10 Untersuchungen (Präparate 30 bis 39) das Plattenverfahren in 3facher Weise kontrolliert. Diese Serie von Plattenzählungen wurde unmittelbar nacheinander aus dem Blut derselben Patientin hergestellt und gibt somit Gelegenheit, das Verfahren durch sich selbst zu kontrollieren. Weiter diente die Kammerzählung zum Vergleich, deren wahrscheinlicher Fehler berechnet wurde. Eine 3. Kontrolle bedeutet die *Gauß*sche Berechnung des wahrscheinlichen Fehlers, angewendet auf das *Prym*sche Verfahren. Daß die *Gauß*sche Methode den wahrscheinlichen Fehler einer Leukocytenzählung sehr genau trifft — eine gleichmäßige Ausbreitung der Blutkörperchen vorausgesetzt — zeigen die vielfachen Untersuchungen von *Thoma* und *Lyon* und die Arbeit von *Abbe*, die sich auf gleicher Linie bewegt. Die Formel zur Errechnung des wahrscheinlichen Fehlers W lautet kurz: $W = k \cdot v$, wobei k den wahrscheinlichen Konstanten, v den wahrscheinlichen variablen Fehler darstellt.

$$k = 0{,}67449$$

$$v = \sqrt{\frac{x_1^2 + x_2^2 + x_3^2 \ldots x_w^2}{S - 1}}\,.$$

W ist also in seinem Werte nur abhängig von v. Da v ein Quotient ist, so ist v umso geringer, je kleiner sein Zähler und je größer sein Nenner ist. Im Zähler stehen aber die Differenzen (x) der einzelnen Zählungen vom Mittelwert, im Nenner die Summe (S) der Zählungen. Die Formel würde also — in Worten ausgedrückt — lauten: Der wahrscheinliche Fehler einer Leukocytenzählung ist umso kleiner, je geringer die Differenzen der einzelnen Zählungen — d. h. je gleichmäßiger der Ausstrich bzw. die Kammerfüllung ist — und je größer die Zahl der Zählungen ist.

Als Zählung wurde beim *Prym*schen Verfahren eine Reihe von 10 Gesichtsfeldern angesehen. Da 10 solcher Reihen ausgezählt wurden, ist $S = 10$. Beim Kammerverfahren wurde W aus 11 T.Z.-Feldern berechnet, es ist also $S = 11$. Diese Zählung ergab 12140 Leukocyten im Kubikmillimeter mit einem wahrscheinlichen Fehler von $\pm$ 7%. Es handelt sich also hier um keine Renommierzählung, sondern um ein Ergebnis mit einem Genauigkeitsgrad, wie er wohl durchschnittlich erreicht werden dürfte. Das Resultat der Kammerzählung besagt

Übersicht über die Untersuchungsergebnisse der Präparate I bis XXIX.

Präparat-Nr.	Krankheit	Qualität des Ausstriches	Zählplatte Differenzierung B	E	My	J	St	S	L	Mo	Absolute Zahl	Ausstrich B	E	My	J	St	S	L	Mo	Absolute Zahl Zählkammer	Multiplikator
I.	Lymphatische Aleukämie	gut	—	0,6	—	0,1	9,8	5,8	83,6	0,1	9 025	—	1	—	—	22	12	65	—	8 600	440,7
II.	Operierte Hernia epigastr.	gut	—	4	—	—	16	52	24	4	6 663	—	3	—	1	12	48	24	12	6 630	440,7
III.	Ulcus ventriculi ante operationem	gut	—	—	—	—	2,7	47,3	48,7	1,2	4 072	1	—	—	—	17	35	41	6	5 500	440,7
IV.	Anämie	gut	—	3,6	—	—	3,6	58,5	32,7	1,4	5 504	—	2	—	1	9	54	31	3	6 165	440,7
V.	Endocarditis ulcerosa	mittelgut	—	0,2	—	0,2	21	41,2	34,7	3,5	3 869	—	1	2	4	39	24	26	4	3 000	440,7
VI.	Myocarditis	gut	—	1,7	—	—	4,7	75,9	17	1	4 605	—	1	—	—	11	67	18	7	6 630	440,7
VII.	Diabetes insipidus	kleine Zusammenballungen	—	3,3	—	0,2	16,8	48	31,4	0,3	6 086	—	6	—	—	26	47	16	5	9 470	440,7
VIII.	Endocarditis ulcerosa	gut	—	0,5	—	3	34,4	32,5	28,4	1,2	4 517	—	2	—	8	36	30	19	5	3 830	440,7
IX.	Anaemia perniciosa	gut	—	5,4	—	—	2,2	49,3	42,6	0,5	2 269	1	6	—	—	5	50	37	1	3 400	440,7
X.	Chron. Arthritis post infectionem	gut	—	3,2	—	—	4,8	44,6	45,1	2,3	6 641	—	3	—	—	5	58	30	4	6 400	440,7
XI.	Chron. Darminfekt	gut	—	1,1	—	0,6	12,6	41,9	38,2	5,5	6 244	—	3	—	—	15	47	28	7	7 470	440,7
XII.	Ulcus ventriculi post operationem	gut	—	2	—	—	5,6	43	46,7	2,5	5 090	—	1	—	—	7	52	36	4	4 830	440,7
XIII.	Bronchitis Gravi-	sehr gut	—	3,1	—	1	13,5	48,3	27,6	6,5	5 386	—	4	—	1	13	52	20	10	6 500	318,36

		gut																					
XV.	Ca ventriculi, Gesäßfurunkel	gut	—	1,5	—	0,5	29,2	45,1	17,1	6,5	14 141	—	2	—	3		30		47	13	5	16 500	673,4
XVI.	Anaemia perniciosa	mittelgut	—	5,3	—	—	2	68,1	18,8	5,8	7 683	1	6	—	3		2		60	23	4	6 100	673,4
XVII.	Ca ventriculi, Gesäßfurunkel	gut	—	2	—	0,3	14,2	51,3	23,8	8,4	10 770	1	3	—	1		26		48	17	4	9 300	673,4
XVIII.	Ileus	gut	—	—	—	0,3	25,9	56,9	11,3	6,2	14 936	—	—	—	2		25		54	8	11	12 280	673,4
XIX.	Darmerkrankung	mittelgut	—	1,3	—	—	3	51,1	36,5	8,1	5 205	—	1	—	—		6		59	26	8	5 000	673,4
XX.	Chronische Apendicitis	gut	—	2,3	—	—	3,3	59,1	31,4	3,9	6 262	—	2,5	—	—		9		49	34,5	5	5 000	673,4
XXI.	Laparotomie mit Pneumonie	mittelgut	—	0,8	—	—	17	61,6	16	4,6	10 148	—	1,5	—	—		21,5		60	11	6	12 700	673,4
XXII.	Laparotomie mit Pneumonie	mäßig	—	—	—	—	—	—	—	—	10 050	Präp. XXI u. XXII aus demselben Blute gleichzeitig hergestellt										12 700	673,4
XXIII.	Phthisis pulmon.	sehr gut	—	0,2	—	0,9	56	34,3	3,7	4,8	11 898	—	0,5	—	1,5		66,5		25,5	3,5	2,5	11 366	673,4
XXIV.	" "	gut	—	—	—	—	—	—	—	—	10 885	Präp. XXIII u. XXIV aus demselben Blute gleichzeitig hergestellt										11 366	673,4
XXV.	Lymphatische Leukämie	mittelgut	—	—	—	—	0,9	2,4	96	0,7	104 377	—	1	—	1		3		3	91	1	129 650	673,4
XXVI.	Myeloische Leukämie	gut	Differenzierung und Bestimmung der absoluten Zahl unmöglich								—	1	2	4	28	32	14	8	8	3	—	353 600	—
XXVII.	Myeloische Leukämie	gut	Der Versuch zu differenzieren, wurde aufgegeben, da eine eindeutige Bestimmung nicht möglich								103 272	3	3	6	23	11	15	21	16	1	—	90 900	673,4
XXVIII.	Myeloische Leukämie	gleichmäßig									90 000	2	7	3	12	22	22	13	19	—	—	75 700	673,4
XXIX.	Myeloische Leukämie	gut									56 498	—	0,5	5,5	9	33	20	14,5	15,5	2	—	45 300	673,4

Übersicht über die Untersuchungsergebnisse der Präparate XXX bis XXXIX.

Präparat Nr.	Zählplatte		Zählkammer		Bemerkungen
	Absolute Zahl	Wahrscheinl. Fehler in %	Absolute Zahl	Wahrscheinl. Fehler in %	
XXX.	9 158	± 8,8	12 140	± 7	Diese Präparatserie wurde gleichzeitig von dem Blute derselben Patientin angefertigt
XXXI.	7 366	± 11,6	12 140	± 7	
XXXII.	10 430	± 21,9	12 140	± 7	
XXXIII.	12 228	± 13,46	12 140	± 7	
XXXIV.	7 966	± 9,28	12 140	± 7	
XXXV.	10 242	± 13,59	12 140	± 7	
XXXVI.	12 107	± 4,6	12 140	± 7	
XXXVII.	10 707	± 14,3	12 140	± 7	
XXXVIII.	9 777	± 15,61	12 140	± 7	
XXXIX.	11 609	± 9,69	12 140	± 7	

also, daß der absolute Leukocytenwert des in der Versuchsreihe XXX—XXXIX verwendeten Blutes mit Sicherheit zwischen 12987 (12140 + 7%) und 11293 (12140 — 7%) zu suchen ist. Mit Hilfe dieser beiden Grenzwerte ist nun eine sichere Beurteilung der Ergebnisse der Präparate XXX—XXXIX durchführbar. An erster Stelle rangiert Präparat XXXVI, dessen Auszählung eine absolute Zahl von 12107 bei ± 4,6% wahrscheinlichem Fehler ergab, also ein ausgezeichnetes Resultat, das die Kammerzählung noch an Genauigkeit um einiges übertrifft. Auch Präparat XXXIII liefert mit 12228 ein sehr gutes Ergebnis. Da aber die Auswertung der *Gauß*schen Formel einen wahrscheinlichen Fehler von ± 13,5% ergibt, ist dieser Wert schon mit einiger Reserve aufzunehmen. Das Gleiche gilt von Präparat XXXIX, das noch innerhalb der beiden Grenzwerte liegt. Die 7 übrigen Präparate liegen außerhalb und zwar unterhalb dieser Grenze. Von ihnen erreichen 4 nur noch unter Berücksichtigung ihres wahrscheinlichen Fehlers den Geltungsbereich der Kammerzählung, während bei den restlichen 3 (XXX, XXXI, XXXIV) auch dies nicht mehr möglich ist. Anlaß zu lehrreicher Betrachtung bietet noch Präparat XXX, das einen absoluten Wert von 9158 mit einem wahrscheinlichen Fehler von nur 8,8% lieferte. Es fragt sich, wie dieser viel zu niedrige Wert mit einem so geringen wahrscheinlichen Fehler vereinbar ist. Ein Blick auf Abb. 4 gibt hier Aufklärung. Die ausgezählte Fläche beträgt nur $^1/_{135}$ der Gesamtfläche, mithin besteht nur geringe Möglichkeit, die dichteren und weniger dichten Stellen des Präparates gleichmäßig ins Gesichtsfeld zu bringen. Es wurden hier ziemlich gleichmäßig lichte Stellen der Platte angetroffen, daher der verhältnismäßig geringe wahrscheinliche Fehler.

Es sollen nunmehr die mit Hilfe des *Prym*schen Verfahrens ermittelten relativen Zahlen kritisch beleuchtet werden. Da die Dicke des Ausstrichs auf der Platte $^1/_{10}$ mm beträgt, sind die weißen Zellen im dünnen Ausstrich nicht gezwungen, sich in der Fläche auszubreiten. Die Zellen erscheinen daher kleiner. Ein Umstand, der dazu zwingt, zu einem stärkeren optischen System seine Zuflucht zu nehmen, wenn die Differenzierung gelingen soll. Das hat natürlich wieder den Nachteil, daß dann mit 100 Gesichtsfeldern eine kleinere Fläche durchgezählt wird. Die Färbung der Zählplatte läßt alle feineren Farbabstufungen, wie wir

sie von den üblichen Verfahren kennen, vermissen. Da diese Nuancen ein sicheres Differenzieren sehr erleichtern, wird das Ergebnis der Zählplatte in Frage gestellt. *Prym* selbst empfiehlt in Fällen, wo es auf Feinheiten ankommt, dem dünnen Ausstrich den Vorzug zu geben. Monocyten von großen Lymphocyten zu unterscheiden ist schwierig. Eosinophile sind leichter als im einfachen Ausstrich zu erkennen. Stabkernige wurden in 8 Fällen (1, 3, 5, 6, 7, 17, 20, 23) schlecht erkannt, da sie sich dem Untersucher in einer Perspektive zeigten, die ihre Erkennung nicht ermöglichte. Aus demselben Grunde wurden bisweilen Segmentkernige für Stabkernige gehalten. Das Erkennen der einzelnen Leukocytenarten auf der Zählplatte ist nur nach längerer Bekanntschaft mit dem Verfahren möglich. Diesen Nachteilen gesellt sich ein weiterer und zwar entscheidender hinzu. Das gesamte rote Blutbild liegt außerhalb der Beurteilung. Da das *Prym*sche Verfahren eine Modifikation der Methode des dicken Tropfens ist, sind die Erythrocyten nicht sichtbar. Dadurch wird der Geltungsbereich dieses Verfahrens auf seinem ureigensten Gebiet, den Blutkrankheiten, erheblich eingeschränkt. Für das Abgleiten der Neutrophilen nach dem Rande des Ausstrichpräparates konnte die Zählplatte den Beweis nicht erbringen. Von 23 Differenzierungen sprachen 10 für, 10 gegen ein Abgleiten, die restlichen 3 lieferten geringe Differenzen, die in dieser Richtung nicht zu verwerten waren. Es verdient noch hervorgehoben zu werden, daß *Prym* sein Verfahren auch für die Bestimmung der absoluten Zahl gewisser Zellarten, z. B. der Eosinophilen für sich, angewandt wissen will. Zweifellos hat der Autor hierin recht. Eine Überprüfung der wichtigsten Methoden zur Bestimmung der Eosinophilen durch *Hornung* hat gezeigt, daß sowohl Ausstrich wie dicker Tropfen und *Dunger*sche Kammerzählung gleich leistungsfähig sind, daß aber dem dicken Tropfen insofern der Vorzug unter ihnen gebührt, weil beim Auszählen von nur 600—800 Zellen schon praktisch genaue Prozentwerte erhalten werden. Da das Zählplattenverfahren eine modifizierte „Dicketropfenmethode“ ist, treffen die erwähnten Vorzüge uneingeschränkt auch auf dieses Verfahren zu. Die Zählplatte läßt hierbei 2 Wege zu, die Bestimmung der Prozentzahl nach Angabe *Schillings* und die Bestimmung der absoluten Zahl direkt unter Anwendung des Multiplikators nach dem Vorgange *Pryms*. Leider — und das dürfte bei der Verwendbarkeit sehr entscheidend ins Gewicht fallen — ist der Herstellungsweg des Plattenpräparates etwas weitläufig.

Zeitangaben.

Da für die Beurteilung des Verfahrens die für die Herstellung und Auszählung benötigte Zeit von ausschlaggebender Bedeutung sein dürfte, folgen in der untenstehenden Tabelle einige Zeitwerte.

Angaben über die Herstellungsdauer der Zählplatte finden sich schon eingangs bei der Aufzählung der zur Anfertigung notwendigen Verrichtungen.

Zeitangaben in Minuten.

Präp.-Nr.	Differenzierung von 40 Gesichtsfeldern	Auszählung von 60 Gesichtsfeldern	Auszählung von 100 Gesichtsfeldern	Berechnung	Absolute Zahl
XVII	75	14	—	25	10770
XIX	35	10	—	18	5205
XX	45	10	—	15	5858
XXI	80	15	—	25	10148
XXIII	75	15	—	30	11898
XXV	120	102	—	—	104377
XXX	—	—	30	12	9158
XXXI	—	—	22	11	7366
XXXII	—	—	25	12	10430
XXXIII	—	—	30	13	12228
XXXIV	—	—	25	12	7966
XXXV	—	—	29	12	10242
XXXVI	—	—	31	12	12107
XXXVII	—	—	30	11	10707
XXXVIII	—	—	30	10	9777
XXXIX	—	—	31	10	11609

Bei einem weniger gut gelungenen Ausstrich sollen nach dem Vorschlag des Autors 10 · 10 Reihen zu 10 Gesichtsfeldern ausgezählt werden. Unter Voraussetzung normaler Leukocytenwerte würden allein zum Auszählen $3^1/_2$ Stunden, zum Berechnen $1^1/_2$ Stunden nötig sein. (Es sind 1000 1—2stellige, 100 2—3stellige Zahlen zu addieren.)

Aus der Zeittafel ist ersichtlich, daß bei normalen Leukocytenwerten für die Differenzierung der in 40 Gesichtsfeldern anzutreffenden Zellen 35—45 Min. für die Auszählung weiterer 60 Gesichtsfelder 15 Min. notwendig waren (Präparat XIX und XX). Das Rechenverfahren beanspruchte 15—30 Min. Daß höheren absoluten Zahlen auch höhere Zeitwerte entsprechen, zeigt Präparat XXV. Hier fällt unangenehm auf, daß bei sehr hohen Leukocytenwerten eben tapfer gezählt werden muß, während in solchen Fällen das Kammerverfahren die Hilfsmaßnahme gestattet, durch stärkere Verdünnung der Blutlösung erträglichere Verhältnisse zu schaffen. Es ist ohne weiteres klar, daß also das Plattenverfahren einen großen Zeitaufwand erfordert, der der Methode nicht zum Vorteil gereicht. Nun muß darauf hingewiesen werden, daß beim Differenzieren von 200—300 Zellen schon ein für praktische Verhältnisse völlig ausreichender Genauigkeitsgrad erreicht wird. In dieser Hinsicht ließe sich also viel Zeit sparen, und *Prym* wird sicher seine Zählvorschriften nach dieser Richtung revidieren müssen, wenn sein Verfahren sich in die Praxis einführen sollte. Daß das bloße Auszählen sehr flott vonstatten geht, kann Verfasser nur bestätigen.

Zum Schluß sei hier noch auf einige Angaben *Pryms* hingewiesen, die nicht in dem Umfange gelten, wie sie gemacht werden. Der Autor nimmt für sein Verfahren die jederzeitige Möglichkeit einer Nachkontrolle in Anspruch. Dies gilt nur con grano salis. Es muß ohne weiteres zu-

gegeben werden, daß Fehler in der Auszählung im Gegensatz zum Kammerverfahren beliebig nachgeprüft werden können. Fehler aber, die bei der Herstellung des Präparates unterlaufen (z. B. ungenaue Abmessung der Blutmenge in der Pipette, fehlerhaftes Beschicken der Platte) entziehen sich jeder Nachkontrolle.

Ferner hält *Prym* seiner Methode zugute, daß mit ihrer Hilfe *ein* Untersucher Reihenuntersuchungen anstellen kann, deren Erledigung erst zu gelegener Zeit zu erfolgen braucht. Demgegenüber sei darauf hingewiesen, daß auch das Kammerverfahren derartige Serienzählungen von Leukocyten — ausgeführt von einem einzelnen Untersucher — gestattet, nur das die Arbeit sich nicht so reibungslos abwickelt. Dem geringen Vorteil, mit der Auszählung beliebig warten zu können, steht der viel größere Nachteil entgegen, das Verfahren bei dringenden Fällen nicht beschleunigen zu können. Man stelle sich vor, 2 Fälle von akuter Appendicitis würden gleichzeitig von 2 verschiedenen Allgemeinpraktikern auf ihre relativen und absoluten Leukocytenwerte untersucht; der eine arbeite nach der *Prym*schen, der andere nach der Kammermethode. Der Patient des letzteren ist im Krankenhaus längst aus seiner Narkose ohne Apendix erwacht, während der Medicus des ersteren noch Leukocyten zählt.

Prym schließt seine Arbeit mit einem wohlwollenden Hinweis auf den Wert absoluter Zahlen und führt *Naegeli* als Kronzeugen seiner Auffassung an. Das gibt mir Veranlassung, die Frage nach dem Werte der relativen und absoluten Zahlen aufzurollen, eine Frage, die augenblicklich Gegenstand nachdrücklicher Erörterung ist. *Naegeli*, *Moschkowski*, *Zangemeister*, treten für die absolute Zahl ein und lassen nur diese gelten, während die Leukocytenformel für sie nur das Sprungbrett ist, von dem aus die absoluten Werte der einzelnen Leukocytenarten erreichbar werden. Die Ergebnisse der Differentialzählung sind für sie zu diagnostischer und klinischer Verwertung unbrauchbar. „Die relativen Zahlenwerte geben tatsächlich Änderungen des Leukocytenbildes stets falsch an“ (*Zangemeister*). „Die leukocytäre Formel hat nur den Wert einer Hilfsmethode zur Berechnung der absoluten Zahlen der einzelnen Leukocytenarten“ (*Moschkowski*). Eine weniger exponierte Stellung zu diesem Theorem nehmen die Verfechter des Wertes der relativen Zahl ein, indem sie einerseits der absoluten Zahl ihre Berechtigung nicht absprechen, andererseits aber der Leukocytenformel wegen ihrer Einfachheit, Anschaulichkeit und leichten praktischen Verwertbarkeit den Vorzug einräumen. Dabei sind sich die Vertreter dieser Richtung wohl bewußt, mit der Differentialzählung nur approximative Werte zu erhalten, und es gelangen nur solche Abweichungen der Leukocytenformel zu klinischer Auswertung, die außerhalb der Fehlerquellen dieses Verfahrens liegen. *Schilling* und seine Schule

stehen an der Spitze dieser hämatologischen Richtung; sie diskutieren die Frage zweifellos am eingehendsten. „Das Blut kann angesehen werden als ein Bindesubstanzgewebe, welches nur aus Zellen besteht und mit reichlicher Intercellularsubstanz versehen ist" (*Kopsch*). Das Blut bildet also histologisch eine Einheit, seine korpusculären Bestandteile stehen in bestimmten biologischen Korrelationen zueinander, die unter pathologischen Umständen eine Abänderung erfahren. Es ist ohne weiteres klar, daß solche biologisch-histologischen Vorgänge rein rechnerisch nicht zu erfassen sind, *Zangemeister* befindet sich also durchaus im Irrtum, wenn er schreibt: „Es handelt sich hier nicht um eine medizinische oder biologische Frage, sondern ausschließlich um eine solche rechnerischer Logik." Wäre dies der Fall, so könnte man *Zangemeister* den Vorwurf nicht ersparen, daß er es unterläßt, für seine Behauptung nun auch den mathematischen Beweis zu erbringen. „Rechnerisch logisch" erscheint doch nur, daß in einem Ergebnis (absolute Zahl), das nur durch Multiplikation zweier fehlerhafter Faktoren (Hunderte der absoluten Zahl × relative Zahl) zu erhalten ist, eben diese Fehler in multiplizierter Form wiederkehren müssen.

Folgende mathematische Überlegung möge dies zeigen:
Es soll die absolute Zahl der Neutrophilen berechnet werden. Es sei

Na = absolute Zahl der Neutrophilen,
a = absolute Zahl der Gesamtleukocyten,
$\pm f_1$ = wahrscheinlich Fehler der absoluten Zahl (Kammerzählung),
Nr = relative Zahl der Neutrophilen,
$\pm f_2$ = wahrscheinlich Fehler der relativen Zahl (Differenzierung).

Der Übersichtlichkeit wegen, wird bei f_1 und f_2 nur das + Vorzeichen berücksichtigt. $Nr + f_2$ und $\frac{a + f_1}{100}$ sind zu multiplizieren.

$$Na = \frac{a + f_1}{100} \cdot Nr + f_2$$
$$= \frac{Nr \cdot a}{100} + \frac{Nr \cdot f_1}{100} + \frac{a \cdot f_2}{100} + \frac{f_1 \cdot f_2}{100}$$
$$= {}^1/_{100}\,(Nr \cdot a + Nr \cdot f_1 + a \cdot f_2 + f_1 \cdot f_2)$$

Diskussion der Gleichung.

Die absolute Zahl der Neutrophilen Na besteht aus 4 Summanden:

I. $\frac{Nr \cdot a}{100}$ = der ideale, exakte absolute Wert der Neutrophilen. Dazu addieren sich 3 Summanden, die durch die Fehlerhaftigkeit der Kammerzählung und des Differentialergebnisses bedingt sind;

II. $\frac{Nr \cdot f_1}{100}$ = relative Zahl der Neutrophilen × Fehler der Kammerzählung;

III. $\frac{a \cdot f_2}{100}$ = absolute Zahl × Fehler der Differenzierung;

IV. $\frac{f_1 \cdot f_2}{100}$ = Fehler der Kammerzählung × Fehler der Differenzierung.

Für die numerische Auswertung dieser Gleichung sollen normale Blutwerte und die günstigen Verhältnisse zugrunde gelegt werden, wie sie ein sehr geübter Untersucher schafft, der beim Differenzieren mit $\pm 5\%$, bei der Kammerzählung mit $\pm 7^1/_7\%$ Fehlerquelle arbeitet.

$$\begin{aligned} a &= 6000, \\ f_1 &= 7^1/_7\% = {}^1/_{14} \cdot a = 428{,}5, \\ Nr &= 67, \\ f_2 &= 5\% \quad = {}^1/_{20}\ Nr = 3{,}35. \\ Na &= \frac{Nr \cdot a}{100} + \frac{Nr \cdot f_1}{100} + \frac{a \cdot f_2}{100} + \frac{f_1 \cdot f_2}{100} \\ &= 4020 + 287{,}095 + 201 + 14{,}35475. \end{aligned}$$

Die Ausrechnung liefert also das überraschende Ergebnis, daß derjenige Summand, der durch Multiplikation des wahrscheinlichen Fehlers der Kammerzählung erhalten wird, den größten Anteil an der Fehlerhaftigkeit des Ergebnisses hat.

$$\left(\frac{Nr \cdot f_1}{100} = \mathbf{287{,}095}\right).$$

$\left(\frac{a \cdot f_2}{100}\right)$ enthält den Fehler der Differentialzählung und ist nur gleich 201.

Diese mathematische Betrachtung lehrt also mit zwingender Notwendigkeit, daß die Ergebnisse der Leukocytenformel der absoluten Zahl an Genauigkeit zum mindesten nicht nachstehen.

Die Einfachheit, Übersichtlichkeit und leichte praktische Verwertbarkeit der Hämogrammformel ist ein Vorteil, den die absolute Zahl nicht aufzuweisen hat; die dominierende Stellung der ersteren in der Praxis ist ein Beweis, daß sie sich größerer Beliebtheit erfreut.

Weiss hat diese Verhältnisse in überzeugender und instruktiver Form kürzlichst überprüft. Er kommt bei der vergleichsweisen Nebeneinanderstellung der Methoden von *Arneth*, *Moschkowski*, *Naegeli* und *Schilling* zu der Überzeugung, daß das relative Blutbild die Schwankungen der verschiedenen Leukocytenarten am zuverlässigsten zur Anschauung bringt. Besonders liefert die *Schilling*sche Hämogrammformel in kürzester Zeit Ergebnisse, die die Leukocytenbewegungen in realer Weise wiedergeben. Auch bei der kurvenmäßigen Darstellung der Leukocytenstellungen gibt er der Relativkurve nach *Schilling* den Vorzug vor der absoluten Kurve *Naegelis* und dem Leukocytenprofil *Moschkowskis*. Gleichzeitig bestätigt *Weiss* durch seine Arbeit das Vorhandensein der neutrophilen Kampfphase, der monocytären Abwehrphase und der lymphocytären Heilphase beim Reaktionsverlauf eines Infekts, also jener Phasen, die *Moschkowski* in Abrede stellt.

Ein weiterer Vorzug der Leukocytenformel besteht nach *V. Schilling* darin, daß sie sich von den beträchtlichen Schwankungen der absoluten Leukocytenzahlen, wie sie Ruhe, Bewegung, Verdauung, Temperatur, Blutdruckdifferenzen, psychische Erregungen usw. nach sich ziehen,

freimacht. Unabhängig von diesen Feststellungen ist *Michailow* in neuerer Zeit zu ähnlichen Ergebnissen gelangt. „Die Zahl der Leukocyten im peripherischen Blute des Menschen kann zur selben Stunde verschiedener Tage verschieden sein. Dabei können die Schwankungen der absoluten Zahlen verschiedener Leukocytenformen sehr groß sein; ihre Prozentverhältnisse sind beständiger“ (*Michailow*). *Spiethoff* glaubt auf Grund seiner sorgfältig geführten Untersuchungen am Gesunden weder auf eine Konstanz des relativen noch des absoluten Blutbildes schließen zu dürfen. Allerdings zeigt das gesamte von *Spiethoff* vorgebrachte Zahlenmaterial so geringfügige Unterschiede, daß sie bei diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Erwägungen nie nennenswerten Einfluß auf unsere Entschlüsse gewinnen könnten. Es ist nur zu wünschen, daß sich *Spiethoff* in der Folgezeit bei seinen Untersuchungen befleißigt, die, seinen Zählungen zukommenden wahrscheinlichen Fehler in Rechnung zu stellen. Er wird dann bei der überwiegenden Mehrzahl seiner Ergebnisse finden, daß sie völlig innerhalb der Fehlerbreiten der Zählmethode liegen. *Torvald Brandt* hat erst letzthin wieder mit Schärfe darauf hingewiesen, daß nur diejenigen Differenzen bei Leukocytenzählungen zu irgendwelchen Schlüssen berechtigen, die außerhalb des 2—3fachen wahrscheinlichen Fehlers liegen, wie das bei der Auswertung des Hämogrammverfahrens die Regel ist.

Schlußsätze.

1. Die *Prym*sche „Leukocytenzählung auf der Zählplatte“ stellt eine neuartige Bestimmung der absoluten Leukocytenwerte dar und ist ihrem Wesen nach eine quantitativ festgelegte Methode des dicken Tropfens.

2. Sie birgt Fehlerquellen in sich, deren schwerwiegendste die ungleichmäßige Ausbreitung des Blutes auf der Zählplatte ist.

3. Ihre Ergebnisse sind unsicher und erreichen nur ausnahmsweise den Genauigkeitsgrad der Zählkammermethode.

4. Die zur Durchführung des Verfahrens benötigten Zeiten betragen ein Mehrfaches des bei der Kammerzählung erforderlichen Zeitaufwandes.

5. Dem Verfahren sind gerade auf dem Gebiete der hämatologischen Erkrankungen enge Grenzen gezogen, indem es bei der Bestimmung hoher Leukocytenwerte versagt und die unerläßliche Beurteilung des roten Blutbildes nicht gestattet.

Literatur.

v. *Domarus*, Methodik der Blutuntersuchung. Berlin: Springer 1921. — *Hess*, Blutviscosität und Blutkörperchen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **140**. 1911. — *Hornung*, Über die Bestimmung der Eosinophilen im dicken Tropfen im Vergleich mit anderen Methoden. 1926. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin und Leipzig 1919. — *Prym*, Leukocytenzählung auf der Zählplatte. Münch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 15. — *V. Schilling*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena: Fischer 1926. — *V. Schilling*, Angewandte Blutlehre für die Tropenkrankheiten. Monographie aus Mense, Handbuch der Tropenkrankheiten. Leipzig: Barth 1914. — *V. Schilling*, Anleitung zur Diagnose im dicken Bluttropfen. Fischer 1924. — *V. Schilling*, Absolute oder relative Zahlen bei der Verwertung des weißen Blutbildes. Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 24 u. 25. — *Spiethoff*, Zur Methode der Blutuntersuchungen und Mitteilungen über fortlaufende Blutuntersuchungen am Gesunden. Folia haematol. 1926, H. 4. — *Brandt, Torvald*, Über die Fehlerberechnung der hämatologischen Methoden; ein Beitrag zur Beurteilung der gefundenen Werte. Folia haematol. 1926, H. 3. — *Michailow*, Die Schwankungen der Leukocytenzahl und Leukocytenformel im peripherischen Blute des Menschen und die Verdauungsleukocytose. Folia haematol. 1926, H. 3. — *Moschkowski*, Zur Verwertung des weißen Blutbildes. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 51. — *Weiss*, Kritische Untersuchungen über die Technik der leukocytären Differentialzählung mit besonderer Berücksichtigung des Lymphocyten- und Monocytenbildes bei Impfmalaria. Zeitschr. f. klin. Med. 1926, H. 3 u. 4. — *Kopsch*, Anatomie des Menschen. Abt. I. Leipzig, Thieme 1920.

(Aus der Med. Klinik — Direktor: Prof. Dr. *Veil* — und dem Bakteriol. Inst. beim Hyg. Inst. — Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *Abel* — der Universität Jena.)

Untersuchungen über die Wirkungsweise der Terpentinabszesse*).

Von

Dr. H. Wendt und **Dr. F. Weyrauch.**

(Eingegangen am 1. Dezember 1926.)

Die in der nachfolgenden Arbeit mitgeteilten Versuche wurden angestellt, um zu einer Erklärung der Wirkungsweise künstlicher, durch subcutane Injektion von reinem Terpentinöl erzeugter Abscesse zu gelangen. *Jacob* und *Wendt*[1]) haben in ihrer Arbeit „Über die Behandlung schwerer Fälle von Sepsis und eitriger Meningitis mit künstlichem Absceß" vor kurzer Zeit darüber berichtet, daß es bei zahlreichen Fällen der genannten Erkrankungen gelingt, mit solchen Abscessen innerhalb weniger Tage die Heilung herbeizuführen. Die Genannten haben ferner während des ganzen Verlaufes der Erkrankungen, besonders aber dann, wenn der Absceß gesetzt war, die Veränderung im weißen Blutbild genau verfolgt. Es hatte sich gezeigt, daß das Angehen der Abscesse immer von einer Leukocytose begleitet war, die oft das 3fache des Ausgangswertes erreichte, sich über mehrere Tage erstreckte und mit der Entfieberung wieder abfiel. Blieb die beschriebene Blutbildveränderung dagegen aus, so trat auch die günstige Wirkung des Abscesses nicht ein. Wenn auch schon hiernach, wie auch nach unseren Anschauungen über die Bedeutung des Verhaltens der Leukocyten bei der Sepsis und der hieraus möglichen Prognosestellung überhaupt, anzunehmen war, daß die Leukocyten beim Zustandekommen der günstigen Absceßwirkung irgendeine wichtige Rolle mitzuspielen hätten, so bestand immerhin die Möglichkeit, daß die Leukocytose nur eine Begleiterscheinung anderer, den Verlauf der septischen Erkrankung wirklich beeinflussender Faktoren sein könnte, und daß die Entstehung von Antikörpern das Ausschlaggebende sei.

---

*) Siehe auch die I. Mitteilung: Klin. Wochenschr. 1927.

Als Versuchstiere dienten uns durchweg Hunde, weil es bei diesen Tieren im Gegensatz zu vielen Pflanzenfressern leicht gelingt, durch Terpentinöl ausgiebige Eiterungen zu erzeugen, und weil die durch den Absceß hervorgerufenen Blutbildveränderungen des Hundes ganz denen des Menschen entsprechen. Injiziert wurde 1 ccm Terpentinöl unter die Haut des Rückens. Das Blut zur Untersuchung wurde aus der am Tage vorher im Morphiumrausch freigelegten Vena femoralis entnommen, hinterher dann der Absceß angelegt und auf dem Höhepunkt der Absceßentwicklung, nachdem völlige Erweichung eingetreten war, erneut Blut zur Untersuchung entnommen. Außerdem wurde fortlaufend das weiße Blutbild kontrolliert.

Unsere Versuche erstreckten sich zunächst auf die Frage, ob das durch den Terpentinabsceß in seiner Kampfkraft gestärkte Blut außer der Leukocytenvermehrung auch eine Vermehrung der Antikörper aufzuweisen hätte.

Als erstes untersuchten wir die bactericide Kraft des Serums und bedienten uns zum Nachweise der bactericiden Antikörper des Reagensglasversuches nach *Neißer* und *Wechsberg*. Entsprechend dem häufigsten Anwendungsgebiet der Terpentinabscesse, den septischen Erkrankungen, arbeiteten wir zunächst mit Staphylokokken, trotzdem die Literatur über die bisherigen bactericiden Versuche mit Serum gegenüber Staphylokokken sehr unterschiedliche Angaben enthält, und erhebliche Werte wohl bisher überhaupt selten gefunden worden sind [*Neißer*[2])]. Es zeigte sich zunächst bei 3 Hunden, daß dem normalen Hundeserum keine bactericiden Wirkungen zukommen. Aber auch nach 2maliger Einspritzung einer Staphylokokken-Vaccine zeigte sich kein Unterschied im *Neißer-Wechsberg*-Versuch. 2 Tage nach der letzten Einspritzung setzten wir dann den Absceß. Die danach entstehende Leukocytose war jedesmal beträchtlich, aber bactericide Antikörper konnten in vitro nicht nachgewiesen werden.

Da nun der Staphylococcos pyogenes nach der *Wright*schen Klassifizierung zu den Bakterien gehört, die der Bactericidie des Serums nicht unterliegen, stellten wir die gleichen Versuche mit Typhusbacillen an, die der bactericiden Serumwirkung in hohem Grade unterworfen sind. Auch hier hatten wir bei unseren Hunden ein durchaus negatives Ergebnis. *P. Th. Müller*[3]) gibt an, daß eine künstlich hervorgerufene Hyperleukocytose auch die bactericiden Kräfte des Serums mehr oder weniger beträchtlich vermehrte. Dies kann also nicht verallgemeinert werden. Wir wollen damit keineswegs die Wichtigkeit bactericider Leukocytenstoffe anzweifeln, die wohl nicht in größerer Menge im Körper gebildet, aber gerade an der Einbruchsstelle der Bakterien von den Leukocyten der Gewebslymphe abgegeben werden können und die bactericide Serumwirkung ergänzen, indem sie z. B.

gegen Staphylokokken stark wirksam sind (*Hahn*, *Schattenfroh*, *van de Velde*), andererseits gegen den Typhusbacillus oft vollkommen versagen. Bei unseren Versuchen waren jedenfalls im Serum keine bactericiden Stoffe nachweisbar. In diesem Zusammenhang seien ferner Versuche erwähnt, die wir bereits an anderer Stelle mitgeteilt haben[4]). An Hunden, die mit Typhusimpfstoffen vorbehandelt worden waren, konnten wir zeigen, daß der Agglutinationstiter gegen Typhusbacillen durch einen Terpentinabsceß mit nachfolgender starker, anhaltender Leukocytose nicht zu beeinflussen war, daß er dagegen nach einer intravenösen Aolan-Injektion auf das Vier- bis Achtfache des Ausgangswertes stieg, wobei die Leukocytenvermehrung im Blut nur geringgradig und von rasch vorübergehender Natur war. Ähnliche Beobachtungen sind auch beim typhuskranken Menschen nach *Aolan* gemacht worden. Wir leiteten hieraus die Vermutung ab, daß der Terpentinabsceß im wesentlichen nur zu einer Vermehrung der Leukocyten führt, die aber im Abwehrkampf des Organismus gegen die leukopenisch verlaufende typhöse Infektion keine Bedeutung hat, daß auf der anderen Seite durch die *Aolan*-Injektion hauptsächlich Stoffe gebildet würden, die zu einer Steigerung der Antikörper führen, die mit Leukocyten nichts zu tun haben.

In einer 2. Versuchsreihe untersuchten wir, ob durch einen Terpentinabsceß der Komplementgehalt des Serums verändert werden kann.

Zur Auswertung des Hundeserums auf den Komplementgehalt verwandten wir die 3 fach lösende Titerdosis eines Hammelblutkörperchen-Amboceptors und eine $^1/_2$ St. lang bei 37° sensibilisierte 5 proz. Hammel-Erythrocytenaufschwemmung. Es wurde jedesmal die minimale Dosis von Komplement bestimmt, die nach einem halbstündigen Brutschrankaufenthalt gerade noch komplette Hämolyse bewirkte. Es zeigte sich bei 3 Hunden, daß der Komplementgehalt nur in geringem Ausmaß schwankte und bei unserer Versuchsanordnung in der Regel 0,06 ccm betrug. Dieser Wert wurde durch einen Terpentinabsceß nicht beeinflußt.

Nach diesen durchaus negativen Komplementversuchen verzichteten wir zunächst auf vergleichende Opsoninbestimmungen, deren diffizile Technik die Ergebnisse nicht besonders zuverlässig macht. Außerdem treten ja Komplement- und Opsoninvermehrung fast stets gleichzeitig mit einander auf — wenn das eine fehlt, fehlt auch das andere —, so daß man sogar an eine Identität beider wirksamer Prinzipien des Serums denken kann. Erst neuerdings wieder fand *Malkin*[5]) einen strengen Parallelismus in den Schwankungen des Komplementes und der Opsonine.

Fassen wir das Bisherige kurz zusammen, so läßt sich sagen, daß, wie Komplementbestimmung, Baktericidieversuch nach *Neißer-Wechs-*

berg und Agglutinationsproben ergaben, es bei Hunden nicht möglich war, durch den Terpentinabsceß Antikörper im Serum hervorzurufen oder bereits vorhandene zu vermehren, während jedesmal nach dem Absceß eine beträchtliche Leukocytose auftrat. Auf der anderen Seite dagegen war es möglich, durch eine Aolan-Injektion die Agglutinine gegen Typhus im Serum zu steigern. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von *Horowitz-Wlasowa* und *Malkin*, die den Komplementgehalt des Serums durch Einspritzungen ähnlicher Stoffe erhöhen konnten.

Horowitz-Wlasowa fand, daß bei Meerschweinchen 5—7—10 Tage nach einer intraperitonealen Einspritzung von 0,6 ccm steriler Milch der Komplementgehalt des Serums auf das 3fache gestiegen war. *Malkin* stellte bei Kaninchen nach Injektion kleiner Dosen Kasein eine bedeutende Erhöhung des Komplementes fest. Wurden die so von ihm vorbehandelten Tiere 2 Tage später mit Staphylokokken infiziert, so blieben sie am Leben, während dagegen die Kontrollen eingingen. Auch waren nach seinen Angaben Besserungen im Zustand nach Proteinkörpertherapie beim Menschen stets von einer Vermehrung des Komplementes begleitet.

Nach allen diesen Stoffen ist die Leukocytenvermehrung im Blut aber gering und von kurzer Dauer.

Es hat somit den Anschein, als ob hier ein Gegensatz bestände zwischen der Wirkungsweise der Terpentinabscesse mit beträchtlicher Leukocytose ohne Bildung oder Vermehrung von Antikörpern auf der einen Seite und der Wirkungsweise von unspezifischen Eiweißpräparaten ohne wesentliche Leukocytose, aber mit Bildung und Vermehrung von Antikörpern auf der anderen Seite.

Nach dem Mißlingen dieser Versuche war es naheliegend, sich den Leukocyten selbst zuzuwenden und zu versuchen, ob nicht die Leukocyten nach dem Absceß außer ihrer rein quantitativen Vermehrung auch Verstärkungen oder Veränderungen ihrer Funktionen aufzuweisen hätten. Wir bedienten uns hierzu der Feststellung der Freßtätigkeit der Leukocyten vor und nach dem Absceß und benutzten hierzu mit einigen geringen Abänderungen die von *Hamburger*[7]) angegebene Technik.

Aus der Vena femoralis des Hundes wurde mittels einer 20 ccm-Spritze, die vorher mit 5 ccm einer 0,7 proz. Kochsalz- und 1 proz. citronensauren Natronlösung beschickt war, 15 ccm Blut entnommen. Nachdem genügend gemischt war, wurde der Inhalt der Spritze in einen etwa 25 ccm fassenden, schmalen Zylinder gegossen und in den Brutschrank gestellt. Die roten Blutkörperchen senkten sich allmählich zu Boden, während die Leukocyten mit den Thrombocyten in der darüber stehenden, trüben Flüssigkeit enthalten waren. Mit einer Haarcapillare wurde diese vorsichtig abgezogen, worauf die Leukocyten mittels 3 maligen Zentrifugierens für je 3 Min. bei 1000 Umdrehungen mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen wurden.

1 ccm der so erhaltenen Leukocytensuspension wurde mit Holzkohle, die im Achatmörser äußerst fein zerrieben worden war, vorsichtig und möglichst gleichmäßig versetzt, dann noch 2 ccm der Leukocytensuspension hinzugegeben. Diese Kohle-Leukocytensuspension wurde auf $^3/_4$ St. in den Brutschrank gestellt und dabei alle 10 Min. gut umgeschüttelt. Hinterher wurde jedesmal ein Tropfen der Kohle-Leukocytensuspension zwischen Deckglas und Objektträger ausgezählt, und so die Prozentzahlen der Leukocyten, die Kohle phagocytiert haben, gegenüber den anderen, die nicht phagocytiert hatten, bestimmt.

Zunächst wurde bei 5 gesunden, nicht vorbehandelten Hunden geprüft, wieviel Leukocyten normalerweise Kohlepartikelchen in sich aufnahmen. Die Werte schwankten zwischen 10—30%. Dann wurde der Absceß angelegt, und, nachdem völlige Einschmelzung eingetreten, was meistens am 3. Tage der Fall war, von neuem die phagocytäre Tätigkeit der Leukocyten untersucht. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß die Erythrocyten-Senkungsgeschwindigkeit eine enorme Zunahme gefunden hatte. Während sie vorher oft mehrere Stunden betrug, dauerte es jetzt nur wenige Minuten, bis eine vollständige Abtrennung der roten von den weißen Blutkörperchen erfolgt war. Die phagocytäre Kraft der Leukocyten war hinterher in der Regel um 30% gestiegen, in einem Falle sogar um 40%, so daß jetzt 40 bis 70% phagocytiert hatten.

Es hatte sich also gezeigt, daß durch den Terpentinabsceß die Leukocyten nicht nur rein zahlenmäßig vermehrt werden, sondern auch, daß nach dem Absceß besonders leistungsfähige Zellen mit verstärkten phagocytotischen Fähigkeiten auf dem Kampfplatze erscheinen. In fast idealer Weise kann so die gesteigerte Leistungsfähigkeit der isolierten Zelle des Organismus nach unspezifischem Reiz demonstriert werden.

Wie verhalten sich nun diese Versuchsergebnisse zu unseren klinischen Erfahrungen über die Bedeutung der Leukocyten bei den septischen Infektionskrankheiten und zu den Ansichten über die allgemeine Bedeutung der Phagocytose.

Bei den meisten Infektionskrankheiten hat man gefunden, daß die phagocytäre Kurve nach einem Abstieg in der allerersten Zeit nach der Infektion im weiteren Krankheitsverlauf allmählich ansteigt und daß dieses Ansteigen im allgemeinen entschieden von günstiger prognostischer Bedeutung ist. Dagegen ist das Darniederliegen der phagocytären Kraft als Zeichen übler Vorbedeutung zu betrachten. *Kruse*, keineswegs ein Anhänger *Metschnikoffs*, sagt: „daß es feststeht, daß der Prozeß der Phagocytose außerordentlich weit verbreitet ist und gerade regelmäßig da sich einstellt, wo die Infektion für den Organismus eine günstige Wendung nimmt, d. h. im relativ unempfindlichen

Tier und bei relativ schwachem Virus, während er zu fehlen oder zurückzutreten pflegt bei raschem, siegreichem Verlauf der Infektion". *Pettersson*[8]) hat zeigen können, daß bei intraperitonealer Infektion des Meerschweinchens mit Choleravibrionen weit größere Dosen Vibrionen vertragen werden, wenn die Bauchhöhle Leukocyten enthält. Subcutan mit Milzbrandbacillen infizierte Kaninchen und Meerschweinchen konnte er durch gleichzeitige Einführung von Leukocyten schützen. Staphylo-, Strepto-, und Pneumokokken wurden durch Leukocyten in der vorderen Augenkammer des Kaninchens abgetötet[9]). *Bail* (zit. nach *P. Th. Müller*) konnte eine wirkliche chemische Entgiftung von Choleratoxin durch die Leukocyten im Organismus wie auch im Reagensglasversuche nachweisen. Nach diesen und anderen Ergebnissen erscheint „der Vorgang der Phagocytose als ein überaus wichtiges Kampfmittel des Organismus", um mit *P. Th. Müller* zu reden.

Auch die rein quantitative Vermehrung der Leukocyten sehen wir nach unseren klinischen Erfahrungen bei vielen Infektionskrankheiten als den Ausdruck lebhafter Abwehr und damit im allgemeinen als ein günstiges Zeichen an. Speziell bei den septischen Erkrankungen, die uns gerade in diesem Zusammenhang am nächsten liegen, ist dies der Fall. Sepsisfälle mit starker Leukocytose gelten im allgemeinen für prognostisch günstiger als solche mit geringer Leukocytose oder sogar Leukopenie. *Lenhartz* jun.[10]) hat kürzlich in einer Zusammenstellung des Materials der *Schottmüller*schen Klinik dies bestätigen können. Er fand:

dauernde Leukocytose in 44 Fällen mit 20 Todesfällen = 46%,
vorübergehende Leukocytose in 79 Fällen mit 46 Todesfällen = 59%,
normale Leukocytenzahl in 18 Fällen mit 12 Todesfällen = 66%,
vorübergehende Leukopenie in 23 Fällen mit 18 Todesfällen = 79%,
dauernde Leukopenie in 4 Fällen mit 4 Todesfällen = 100%.

Wir sehen also eine deutliche Abhängigkeit der Prognose von Dauer und Stärke der Leukocytose.

Bei unseren Terpentinabscessen an Sepsiskranken hatten wir gefunden, daß bei den durch den Terpentinabsceß günstig beeinflußten Fällen nach dem Absceß immer eine starke Leukocytose aufgetreten war, daß dagegen der Erfolg des Abscesses ausblieb, wenn diese Leukocytose nicht oder nicht in der genügenden Stärke eintrat. Zwecklos erwies sich der Absceß bei den von vornherein leukopenisch verlaufenden Sepsisfällen, weil es bei diesen infolge des völlig insuffizienten Knochenmarkes auch mit dem Absceß nicht möglich war, eine nennenswerte Leukocytose zu erzeugen. Diese Fälle kommen auch mit Absceß in der Regel ad exitum. Günstig erwiesen sich uns die Fälle, bei denen eine zu Beginn der Erkrankung vorhandene Leukocytose im weiteren Verlauf allmählich auf annähernd normale Werte bei absolut und

prozentual verminderter Lymphocytenzahl zurückgegangen war, also Fälle, bei denen schon ein gewisses chronisches Stadium und ein gewisses Gleichgewicht eingetreten war, wo Angreifer und Verteidiger, Bacterium und Organismus bereits stark geschwächt waren. Hier gelingt es dann meistens durch den Absceß, eine starke Leukocytose hervorzurufen und, wie wir jetzt wissen, besonders leistungsfähige Zellen auf den Kampfplatz zu bringen, um in wenigen Tagen der Infektion Herr zu werden.

Zum Schluß sei noch ein Wort über Untersuchungen von *Freund, Gottlieb* und *Dressel*[11, 12, 13]) gesagt, die nachgewiesen haben, daß nach Anwendung verschiedener unspezifischer Reizmittel wie auch nach Gewebseinschmelzungen im Körper Stoffe entstehen, die durch Alkohol extrahierbar sind und am pharmakologischen Testobjekt die Wirkung verschiedener pharmakologischer Präparate steigern. Durch diese „leistungssteigernden" Stoffe glauben die genannten Autoren die Effekte der unspezifischen Reiztherapie erklären zu können. Die Nachprüfung dieser Versuche an unseren Absceßhunden war uns aus äußeren Gründen bisher leider nicht möglich. Wir möchten aber annehmen, daß auch nach den Terpentinabscessen diese Stoffe entstehen und daß sie vielleicht die Überträger des durch den Absceß gesetzten Reizes auf das Knochenmark sind.

Da der von uns erbrachte Nachweis der Verstärkung der phagocytären Kraft der Leukocyten durch den Terpentinabsceß sowohl mit unseren früher gemachten klinischen Beobachtungen über die rein zahlenmäßige Vermehrung der Leukocyten nach dem Absceß bei den durch den Absceß günstig beeinflußten Sepsisfällen, wie auch mit den allgemeinen klinischen Erfahrungen über die Bedeutung der Leukocytose bei der Sepsis in bezug auf die dann meist günstige Prognose gut übereinstimmen, möchten wir somit annehmen, daß die günstige Wirkung der Terpentinabscesse bei den septischen Erkrankungen in erster Linie durch die nach ihnen auftretende starke Leukocytose und die gesteigerte Phagocytose der einzelnen Zellen bedingt ist.

Zusammenfassung.

Es konnte gezeigt werden, daß bei Hunden nach einem Terpentinabsceß die in ihrer Zahl stark vermehrten Leukocyten des Blutes auch verstärkte phagocytäre Eigenschaften bekommen haben, während die Serumwirkung, speziell hinsichtlich Bactericidie, unverändert blieb. Der günstige Einfluß der Terpentinabscesse auf den Verlauf der septischen Erkrankung beim Menschen kann nach den gemachten Ausführungen in erster Linie auf die nach dem Absceß auftretende

starke Leukocytose und die Verstärkung der phagocytären Eigenschaften der Leukocyten zurückgeführt werden*).

Literatur.

[1]) *Jacob* und *Wendt*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**, H. 1. 1926. — [2]) *Neißer*, Die Staphylokokken in Kolle-Wassermann, II. Aufl. **4**, S. 406. 1912. — [3]) *P. Th. Müller*, Vorlesung über Infektion und Immunität 1917. — [4]) *Wendt* und *Weyrauch*, Klin. Wochenschr. 1927. — [5]) *Malkin*, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig. **46**, S. 194. 1926. — [6]) *Horowitz-Wlasowa*, Zentralblatt f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **94**, S. 123. 1925. — [7]) *Hamburger*, Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagocyten. Wiesbaden 1912. — [8]) *Pettersson*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Abt. 1, Orig. **50**, S. 634. — [9]) *Pettersson*, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig. **7**, S. 693. — [10]) *Lenhartz jun.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **146/147**. 1925. — [11]) *Freund*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, S. 272. — [12]) *Dresel* und *Freund*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, S. 317. — [13]) *Freund* und *Gottlieb*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **93**, S. 92.

*) Die Untersuchungen konnten aus äußeren Gründen bisher nicht auf die Frage möglicherweise durch den Terpentinabsceß vermehrter Bakteriotropine ausgedehnt werden, deren unterstützende Wirkung die bereits gesteigerte Phagocytose noch verstärken könnte.

(Institut für allgemeine Pathologie an der I. Moskauer Universität und Laboratorium des Ssemaschko-Krankenhauses. — Direktor des patholog. Inst. Prof. *G. P. Ssacharow.*)

Über milchartige Ergüsse.

Von
Priv.-Doz. **N. J. Rosanow.**

(Eingegangen am 13. Januar 1927.)

Dank den Arbeiten *Bargebuhrs* und *Rotmanns* haben wir die Möglichkeit, die Häufigkeit des Vorkommens milchartiger Flüssigkeiten verschiedenen Charakters in der einen oder anderen Körperhöhle des Menschen zu verfolgen.

Im ganzen haben *Bargebuhr* und *Rotmann* 155 Fälle angeführt, zu welchen *Ceconi* im Jahre 1899 noch 29 Fälle hinzugefügt hat.

Boston (1905) hat 128 Fälle milchartiger Ergüsse in der Peritonealhöhle aufgezählt.

In der russischen Literatur sind im ganzen 16 Fälle von Ansammlung milchartiger Flüssigkeiten in der Pleuroperitonealhöhle beschrieben worden.

Die milchartigen Exsudate stellen ihrem Äußeren nach bis zu gewissem Grade verdünnte Milch, von weißer bis zu grünlich schattierter gelber Farbe dar. Sie haben folgende Eigenschaften gemeinsam: Sie sind durchsichtig, opialiseren, sind homogen, geruchlos, von alkalischer Reaktion, steril und gehen lange nicht in Fäulnis über. Wie bekannt, unterscheidet man 3 Arten solcher Flüssigkeiten, die sich durch chemische Zusammensetzung, mikroskopisches Bild und physikalische Eigenschaften voneinander unterscheiden.

I. *Hydrops chylosus* — chylöses Exsudat. Die Ursache desselben liegt in einer Beschädigung der Lymphgefäße und im Ergusse von Chylus. Befördernde Momente sind: Trauma, bösartige Geschwülste, Tuberkulose, Syphilis, Filaria sanguinis, Verstopfung oder Zusammenpressung großer Lymphgefäße infolge pathologischer Prozesse, Anwachsen der V. subclariae sin. und endlich starke Muskelanspannungen. Die milchige Farbe dieser Flüssigkeiten hängt hier also vom Vorhandensein des Milchsaftes (Chylus) ab. Für chylöse Exsudate ist folgendes charakteristisch:

1. Beim Stehen bilden sich in 2—3 Tagen zwei Schichten: eine untere, verhältnismäßig durchsichtige, und eine obere, dicke sahnenartige.

2. Bei Schütteln mit Äther oder noch besser bei Hinzufügen einiger Tropfen einer 10proz. Ätzlauge klärt sich die Flüssigkeit, was von der Fettauflösung abhängt.

3. Bei Hinzufügen einer 1—2proz. Osmiumsäurelösung färbt sich die Flüssigkeit schwarz oder (bei geringem Fettgehalt) braun.

4. Die chylösen Exsudate können koagulieren, jedoch nicht auf einmal — ein Niederschlag von Fibrin wird auch wiederholt beobachtet.

5. Die Fettmenge kann in chylösen Flüssigkeiten bis 8% betragen (*Bernstein*). Gewöhnlich beträgt die Fettmenge in chylösen und chyliformen Exsudaten 1—2%.

6. Bei Extraktion der Flüssigkeit aus der Pleura- oder Peritonealhöhle bei chylösem Exsudate wächst sie im Verlaufe einiger Tage wiederum bis zur früheren Menge an und die Fettmenge bleibt bei gleicher Diät unverändert.

7. Der Schmelzpunkt des Fettes in Hydrops chylosus hängt von der Art der mit der Nahrung aufgenommenen Fette ab (*Senator*).

8. Die Farbe der chylösen Flüssigkeit wie auch der Prozentsatz des in ihr enthaltenen Fettes hängt von der Menge der mit der Speise aufgenommenen Fette ab.

9. Die Ergebnisse der chemischen Analyse der chylösen Flüssigkeit und des Chylus unterscheiden sich wenig voneinander.

10. Im Mikroskop sieht man eine ziemlich bedeutende Menge kleiner Fetttröpfchen*), die sich durch Osmiumsäure schwarz und durch Sudan III rot färben. Außer Fett wird bei chylösem Exsudat das beständige Vorhandensein einer geringen Menge einkerniger weißer Blutkörperchen, roter Blutkügelchen und weniger polynucleärer Leukocyten beobachtet. Manchmal können jedoch die Formelemente ganz fehlen.

11. Bei Erkrankung der die Lymphe von der Leber leitenden Gefäße, kann in der chylösen Flüssigkeit Glykogen erscheinen.

12. Außerdem hat *Senator* darauf hingewiesen, daß für eine chylöse Flüssigkeit das Vorhandensein von Zucker charakteristisch ist. Letztere Behauptung ist jedoch durch die Ergebnisse *Quinckes*, *Eichhorsts*, *Rotmanns* u. a. widerlegt worden.

II. *Hydrops adiposus s. chyliformis* — chyliformes, fetthaltiges Exsudat. (Findet sich seltener als wirklich chylöses.) Ursache ihrer

*) Das Vorhandensein kleiner Fetttröpfchen ist kein durchaus sicheres Merkmal; so wurde im Falle eines unzweifelhaft chylösen Ergusses bei Trauma (*Finkelstein*) im Mikroskop „eine Menge kleiner und großer Fettkügelchen, stellenweise an Molken erinnernde Fetthäufchen“ beobachtet.

Entstehung sind hauptsächlich chronische Entzündungen seröser Häutchen; so läßt sich z. B. das erwähnte Exsudat in der Pleurahöhle bei Tuberkulose, Syphilis und bösartigen Geschwülsten der Pleurahöhle wie auch der Lymphdrüsen beobachten; in der Peritonealhöhle — bei atrophischer Cirrhose der Leber; ein einziger Fall von chylöser Perikarditis ist beschrieben worden (*Bargebuhr*).

Die milchige Farbe dieser Flüssigkeiten hängt, wie man annimmt, von einer Beimengung zerfallener fettentarteter Zellen des Endothelioms, Eiterkörperchen und zuweilen von Zellen bösartiger Geschwülste ab.

Das chyliforme Exsudat unterscheidet sich vom chylösen nach Art seiner Entstehung wie auch durch einen meist kleineren Fettgehalt.

Die Ähnlichkeit beider Exsudate besteht in folgendem:

1. Hydrops chyliformis teilt sich, wie auch Hydrops chylosus, beim Stehen in 2 Schichten.
2. Klärt sich beim Schütteln mit Äther.
3. Färbt sich durch Osmiumsäure schwarz.
4. Koaguliert.

Der Unterschied besteht darin, daß bei Hydrops chyliformis

1. Die Fettmenge im ganzen kleiner ist.
2. Bei Extraktion der Flüssigkeit ihre Wiederansammlung, wenigstens eine schnelle, nicht beobachtet wird.
3. Der Schmelzpunkt des Fettes ändert sich nicht in Abhängigkeit von der Art der mit der Nahrung aufgenommenen Fette.
4. Die Farbe der Flüssigkeit wie auch die Fettmenge in derselben ändert sich nicht mit der Menge der mit der Nahrung aufgenommenen Fette.
5. Die Zahlenwerte der chemischen Analyse unterscheiden sich bedeutender von denen der Chylus.
6. Im Mikroskop sind die Fetttröpfchen seltener, jedoch größer und ähneln dem Cholostrum. Gleichzeitig trifft man viele kernlose und fettentartete Zellen in verschiedenen Degenerationsstadien an.

III. *Hydrops pseudochylosus:* Ihre Ätiologie ist dunkel (Syphilis ?).

Der Unterschied der pseudochylösen Exsudate von chylösen und chyliformen besteht in folgendem:

1. Die pseudochylösen Exsudate enthalten meist kein Fett; wenn es aber doch vorkommt, so nur in ganz kleinen Mengen, weniger als die, welche erforderlich sind, um Ursache der milchigen Farbe der Flüssigkeit zu sein. Diese Menge wird gleich 0,15% angenommen (*Letulle*).
2. Beim Stehen teilt sich die Flüssigkeit nicht in 2 Schichten.
3. Die pseudochylösen Exsudate werden durch Äther nicht geklärt.
4. Sie werden durch Osmiumsäure nicht gefärbt.
5. Sie koagulieren gewöhnlich nicht, und wenn sie Fibrin ergeben, so nur in verschwindend kleiner Menge.

6. Im Mikroskop sieht man wenige Leukocyten, endotheliale Zellen und eine geringe Menge äußerst kleiner auf Fett nicht reagierender Körnchen (Eiweißstoffe ?).

Nach Ausführung der modernen Klassifizierung der milchartigen Flüssigkeiten in den verschiedenen Körperhöhlen gehe ich zu meinen eigenen Beobachtungen über.

Ich habe eine chemische Analyse der milchartigen Flüssigkeit aus der Pleurahöhle eines Kranken vorgenommen, der behufs Heilung in der therapeutischen Klinik der Moskauer Universität Aufnahme gefunden hatte.

Auf Grund anamnestischen und objektiven Befundes wurde der Erguß als vernachlässigte tuberkulöse Pleuritis angesehen. Beim Durchstich erwartete man eine seröse Flüssigkeit zu erhalten. Die Extraktion wurde mit dem Potainschen Apparat vorgenommen und das erste Mal wurden $1^1/_2$ l Flüssigkeit extrahiert. Schon bei der ersten Portion machten sich Schwierigkeiten beim Durchgang der Flüssigkeit durch die Nadel und den Gummischlauch bemerkbar. Das auf den Gefäßboden ausgeflossene dickflüssige Exsudat der Pleurahöhle fiel durch sein außergewöhnliches Aussehen auf. Die Flüssigkeit ähnelte ihrem Äußeren nach milchgelb gefärbtem Zuckersirup.

In einen Zylinder gegossen, teilte sich die Flüssigkeit schon nach wenigen Minuten Stehens in zwei fast gleiche Schichten — in eine untere, dichte, vollkommen undurchsichtige von hellgelber Farbe und in eine obere, kleinere, die der Farbe nach an verdünnte Milch erinnerte, mit gelblicher Schattierung. Die obere Schicht war ein wenig durchsichtig und opalisierte. Nach 2tägigem Stehen zeigte sich oben eine dritte dünne, an fette Sahne erinnernde Schicht von 2 mm Dicke.

Bei Neigung des Zylinders ging die obere Fläche der Flüssigkeit schnell in die dem Fußboden parallele Lage über, während die obere Fläche der unteren, dichten Schicht eine gleiche Lage nur langsam einnahm.

Hierbei erschien die letztere während einiger Minuten bis zum völligen Abstehen uneben und durchfurcht, wie ein Ackerfeld im kleinen oder wie ein schlechtes Straßenpflaster aus spitzen Steinen.

Die extrahierte Flüssigkeit ist geruchlos, von alkalischer Reaktion. steril (Kulturen auf Agar und Bouillon gaben kein Wachstum). Offen stehengelassen ging die Flüssigkeit in ungefähr 2 Wochen nicht in Fäulnis über. Bei Schütteln mit Äther trat fast völlige Klärung ein. Bei Hinzufügen einer 1 proz. Lösung Osmiumsäure färbte sich die Flüssigkeit beinahe schwarz. Es wurde eine unbedeutende Koagulation beobachtet. Nach der ersten Abzapfung wurde ein Anwachsen der Flüssigkeit bis zur früheren Menge nicht festgestellt. Farbe, andere aufgezählte Eigenschaften und Resultate der chemischen Analyse waren auch bei

der nächsten, nach einigen Tagen vorgenommenen Abzapfung dieselben (bei gleicher Diät).

Bei mikroskopischer Untersuchung eines Tropfens der geschüttelten Flüssigkeit war das ganze Gesichtsfeld durchweg von rautenförmigen Cholesterintablettchen besetzt; außerdem wurde das Vorhandensein einer bedeutenden Menge kleiner Fetttröpfchen beobachtet, die bezüglich ihrer Größe ein wenig schwankten und durch Osmiumsäure schwarz gefärbt wurden. Ebenfalls fanden sich wenige runde, stark fettentartete in verschiedenen Stadien der Degeneration befindliche kernlose Zellen, von 3—8 im Gesichtsfelde. Ihre Größe, wie auch Kernfragmente in einigen derselben bezeugten ihre Zugehörigkeit zu den Leukocyten.

Bei Einbringen unter das Deckglas eines Tropfens H_2SO_4 und nachfolgendem Hinzufügen einer Jodlösung färbten sich die erwähnten Tablettchen rot mit Übergang in violett. Die chemische Analyse ergab folgende Werte (pro 100 g Flüssigkeit): spezifisches Gewicht 1,023; Wasser 87,9%; trockener Rückstand 12,1%; Asche 0,68%; NaCl 0,48%; Fett 1,05%; Cholesterin 4,43%; Lecithin 1,02%; Albumin 1,06%; Globulin 4,27%; Fibrin in unbedeutender Menge; Zucker wurde nicht beobachtet.

Vergleichsweise bringe ich die Werte von Analysen des Milchsaftes chylöser Ergüsse, chyliformer und pseudochylöser Flüssigkeiten.

Tabelle.

	Pro 100 g Flüssigkeit in Prozent					
	Analyse der Flüssigkeit im eigentlichen Falle	Analyse des Michsaftes nach *Neumeister*	Analyse des chylösen Exsudats nach *Leschinsky*	Analyse der chylösen Flüssigkeit in d. Pleura nach *Koslowsky*	Analyse der chyliformen Flüssigkeit nach *Stradomsky*	Analyse der pseudochylösen Flüssigkeit nach *Lettule*
Spezif. Gewicht	1,023	—	1,010	—	1,019	—
Trockener Rückstand	12,1	3,7—5,5	3,64	—	7,691	1,108
Wasser	87,9	96,3—94,5	96,36	—	92,309	98,802
Asche	0,68	1,04—1,23	0,6	0,896	0,545	0,761
Chlornatrium	0,48	0,55—0,58	0,43	—	—	—
Fett	1,05	0,06—4,5	0,84	1,087	0,549 u. n. 7 Mon. 2,497	0,05
Cholesterin	4,43	—	—	Spuren	—	0,003
Lecithin	1,02	—	—	—	—	—
Eiweiß: Albumin	1,06	3,4—4,1	1,63 { 45%	3,122	4,195	0,1
Eiweiß: Globulin	4,27		55%	2,61		
Zucker	—	0,1	—	—	Spuren	Spuren
Fibrin	unbed. M.	—	unbed. M.	—	unbedeutende Menge	
Pepton	—	—	schw. Sp.	—	—	—

Zu welcher der 3 Gruppen milchartiger Flüssigkeiten ist nun unser Fall zu zählen?

Bevor wir zur Betrachtung der allgemeinen Unterscheidungsmerkmale übergehen, muß bemerkt werden, daß der gegebene Fall dank dem großen Cholesterin- und Lecithingehalt und der Teilung der Flüssigkeit infolge Vorhandenseins von Cholesterin beim Stehen nicht in 2, sondern in 3 Schichten vereinzelt von den anderen Fällen dasteht. Die untere Schicht (die höchste) bestand aus gefällte Cholesterinkrystallen.

Eine große Menge Fett, Färbung durch Osmiumsäure, Teilung der Flüssigkeit in Schichten, Klärung durch Äther, Koagulierung, wenn auch unbedeutende, und das mikroskopische Bild weisen darauf hin, daß ein pseudochylöser Charakter der Flüssigkeit hier ausgeschlossen ist.

Die verhältnismäßig geringe Fettmenge, das Fehlen einer schnellen Ansammlung der Flüssigkeit nach Extraktion bis zur früheren Menge und hauptsächlich das Vorhandensein im Mikroskop ausschließlich fettentarteter, in verschiedenen Degenerationsstadien befindlicher Zellen veranlaßt uns, die gegebene Flüssigkeit zum Typus der chyliformen zu zählen.

Was die Größe der Fetttropfen betrifft, die in unserem Falle klein sind und nicht an Colostrum erinnern (was für chyliforme Flüssigkeiten das charakteristische ist), so muß bemerkt werden, daß dieses Kennzeichen nicht als wirklich genauer Unterschied zwischen chyliformen und chylösen Ergüssen anzusehen ist.

Die Zellenmenge in chyliformen Exsudaten kann sich ebenfalls ändern.

Ebenfalls muß man die Beobachtungen *Munks* und *Rosensteins* im Auge behalten, die gezeigt haben, daß sich die Größe der Fetttropfen in Abhängigkeit von der Art der mit der Nahrung aufgenommenen Fette ändern kann.

Überhaupt muß bemerkt werden, daß in einigen Fällen es außerordentlich schwer zu entscheiden ist, ob wir es im gegebenen Falle mit einer chylösen oder chyliformen Flüssigkeit zu tun haben.

Die Lösung dieser Frage kann z. B. bei Lipämie — bei gleichzeitigem Eintritt von Fett aus dem Blute in die Körperhöhle — sehr erschwert werden.

Leider ist die bei weitem größte Anzahl der veröffentlichten Fälle von Ansammlung milchiger Flüssigkeiten in den Körperhöhlen keiner allseitigen chemischen Analyse unterzogen worden. Bei Klassifizierung der Flüssigkeit ließ sich die Mehrzahl der Autoren hauptsächlich von klinischen und mikroskopischen Resultaten leiten.

Der bedeutende Cholesteringehalt in dem von mir untersuchten *Chyliform-Cholesterinexsudate* scheidet diesen Fall von einer Reihe ähnlicher und gestattet ihn „*Cholesterinpleuritis*“ zu nennen.

Wovon konnte die milchige Farbe der Flüssigkeit und ihr Opalisieren in unserem Falle abhängen?

Wie bekannt (*Lettale*), genügt ein Fettgehalt der Flüssigkeit von 0,15%, um ihre milchige Trübung hervorzurufen.

Nach den Angaben von *Micheli*, *Mattirolo*, *Gross* und *Pewsner* ruft Lecithin schon in einer Menge von 0,0159% ebenfalls eine gleiche Trübung hervor.

In unserem Falle muß man also die milchige Farbe der Flüssigkeit auf die Anwesenheit von Fett und Lecithin zurückführen.

Zu frisch extrahierter seröser Pleuritis fügte ich getrennt Lecithin und Cholesterin, die ich in unserem Falle aus der vorhandenen Flüssigkeit ausgeschieden hatte, hinzu, wonach Opalisieren beobachtet wurde; bei alleinigem Cholesterinzusatz blieb die Flüssigkeit im Laufe mehrerer Tage unverändert, während bei alleinigem Lecithinzusatz beim Stehen Klärung eintrat.

In unserem, als chyliformer Erguß behandelten Falle war gleichzeitig mit Cholesterin auch Lecithin vorhanden.

Dieses gleichzeitige Vorkommen gestattet anzunehmen, daß sie das Resultat der Zersetzung gewisser Eiweißkörper, vielleicht von Formelementen des Blutes, sind, da die Tatsache eines beständigen, gleichzeitigen Vorkommens leider überall da, wo man einen Zerfall der Eiweißkörper hat, bekannt ist (*Munk*).

Es fragt sich ebenfalls, infolge welcher Ursachen ein pleuritisches Exsudat in einigen, sehr seltenen, Fällen einen chyliformen Charakter annehmen kann?

Daß hier ausschließlich ein langes Verharren der Flüssigkeit in der Pleurahöhle eine Rolle spielt, ist zweifelhaft. Einerseits ist eine ganze Reihe von Fällen langen Verharrens des Exsudats in der Pleurahöhle ohne Veränderung seiner chemischen und physikalischen Eigenschaften bekannt.

Andererseits sind Fälle bekannt, wo sich eine verhältnismäßig nicht lange andauernde Pleuritis in eine chyliforme verwandelte. So zeigte sich z. B. bei dem von *Stradomsky* beschriebenen Kranken schon 2 Monate nach der Erkrankung ein Übergang des serösen Exsudats in ein chyliformes.

Das Verbleiben des Exsudats in der Pleura spielt jedoch augenscheinlich bei Veränderung der Flüssigkeitseigenschaften eine gewisse Rolle. So ging bei dem von *Malkoff* beschriebenen Fall das Exsudat, das sich über 1 Jahr nicht verändert hatte, nach 7 Jahren in ein chyliformes über.

Augenscheinlich gibt es gewisse andere, uns unbekannte Faktoren, welche einen Übergang der serösen Exsudate in chyliforme befördern.

Die in der Literatur beschriebenen Fälle gleichzeitigen Vorkommens in verschiedenen Körperhöhlen ihrem Charakter nach sich voneinander unterscheidenden Flüssigkeiten, wobei nur in einer derselben Produkte des Zerfalls von Eiweißkörpern angetroffen wurden, weisen darauf hin, wie kompliziert die Entscheidung der gegebenen Frage ist.

Stradomsky setzt voraus, daß Syphilis, und besonders tertiäre, dem Übergang des serösen Exsudats in ein chyliformes möglicherweise befördert.

Senator endlich hält die Möglichkeit der Existenz einer besonderen Entzündungsform, die zur Erscheinung eines fetthaltigen Exsudats führt, für nicht ausgeschlossen.

Aus allem oben Angeführten ist ersichtlich, wie spärlich unsere Kenntnis über Ansammlung milchiger Flüssigkeiten in den Körperhöhlen ist.

Zur weitern Klärung der aufgeworfenen Frage ist ein sorgfältiges Studium jedes einzelnen Falles unbedingt nötig. Dazu ist erforderlich: Dauernde klinische Beobachtung; genaue Feststellung der Ätiologie; ausführliche chemische Analyse und, was äußerst wichtig ist, da, wo sich die Möglichkeit dazu bietet, eine pathologisch-anatomische Untersuchung.

Literatur.

[1]) *Bargebuhr*, Über Ascites chylosus und chyliformis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **51**, 161. 1893. — [2]) *Bargebuhe*, Chylöse und chyliforme Ergüsse und in Pleura Perikardialraum. Ibidem **54**, 410. 1895. — [3]) *Bartholin, Th.*, Opuscula nova anatomia; nach *Koslowsky.* — [4]) *Bartoletus*, Methodus in dispuicam seu de respirationibus. Buch IV, Teil 3, S. 291; nach *Leschinsky.* — [5]) *Boston*, Chylosus ascites with eosinophylia; nach der Med. Revue 1905, S. 525. — [6]) *Eilenburg- Munk*, Reale Enzyklopädie der medizinischen Wissenschaft. — [7]) *Hammersten*, Physiologische Chenmie. — [8]) *Gross*, Ein Beitrag zur Kenntnis der pseudochylösen Ergüsse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **44**, 179. 1900; nach *Stradomsky.* — [9]) *Sawadsky*, Zur Pathologie der chylösen Ergüsse. Klinische Aufzeich. d. Krankenhauses der Warschauer therapeutischen Universitätsklinik. 2. Aufl. 1819; Ref. in der Med. Revue **34**. 1890. — [10]) *Sawjaloff*, Milchiger nichtchylöser Erguß. Hospital-Zeit. Botkins 1901, Nr. 22, S. 946. — [11]) *Sagumenny*, Über einen Fall von pseudochylöser Pleuritis, Hydrothorax und Ascites. Med. Revue **16**, 259. 1903. — [12]) *Ceconi*, Über einen Fall von Ascites chylosus. Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 15. — [13]) *Koslowsky*, Über einen Fall von Ansammlung milchiger Flüssigkeit in der linken Pleurahöhle. Russ. Arzt 1904, Nr. 41. — [14]) *Kusnezow* und *Chalatow*, Zur Frage der Cholesterinämie und ihrer pathologischen Bedeutung. Russ. Arzt 1917, Nr. 15. — [15]) *Quincke, H.*, Über fetthaltige Transsudate. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **16**. 1875. — [16]) *Leschinsky*, Über einen Fall von Ansammlung milchiger Flüssigkeit. Russ. Arzt 1906, Nr. 3. — [17]) *Lion*, Note sur un cas d'ascite laiteuse non chyleuse. Arch. de médicine experiment. et d'anatomie pathol. **5**. 1893; nach *Leschinsky.* — [18]) *Malkoff*, Russ. Arzt 1904, Nr. 39. — [19]) *Manget*, Biblioteca medicapr. **2**, 290. Genf 1695; nach *Leschinsky.* — [20]) *Munk* und *Rosenstein*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **113**. 1891. — [21]) *Micheli* und

Mattirolo, nach *Gross-Stradomsky,* siehe 8. — [22]) *Nothnagel,* Spezielle Pathologie und Therapie Bd. XVII, S. 513. 1898. — [23]) *Nothnagel,* Ascites chylosus und adiposus. Ibidem Bd. XVII. 1903. — [24]) *Neumeister,* Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1897. — [25]) *Obakewitsch, R.,* Zur Frage der Cholesterinämie. Russ. Arzt 1913, Nr. 30. — [26]) *Poljakoff, W.,* Zur Pathogenese des pseudochylösen Ascites. Rev. de méd. **59**, Nr. 6. 1903. — [27]) *Popoff,* Zur Frage der Ansammlung milchiger Flüssigkeit in der Pleuroperitonealhöhle. Russ. Arzt 1906, Nr. 6, S. 167. — [28]) *Pewsner,* über einen Fall von pseudochylösem Transsudat in der Pleura. Russ. Arch. f. Pathol. **13**, 240. 1902. — [29]) *Rosanow, N.,* Kursus der physiologischen Chemie. 2. Aufl. 1910. — [30]) *Rotmann,* Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 6. — [31]) *Rotmann,* Über fetthaltige Ergüsse in die großen serösen Höhlen. Zeitschr. f. klin. Med. **31**. 1896. — [32]) *Popoff,* Zur Pathologie der chylösen Ergüsse. Rev. de méd. **34**. 1890. — [33]) *Reuvers,* Über Ascites chylosus. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 14. — [34]) *Stradomsky,* Über einen Fall von Hydrothorax chyliformis. Russ. Arch. f. Pathol. **14**. 1902. — [35]) *Senator,* Ascites chyllosus et chylothorax duplex. Charité-Annalen 1875; nach *Leschinsky.* — [36]) *Fofanoff,* Ärztezeitung 1913, Nr. 17 und Russ. Arzt 1914, Nr. 9. — [37]) *Chelchowsky,* Referat aus den kleinen Aufzeichnungen des Krankenhauses der Warschauer therap. Universitätsklinik 1890 und Russ. Arzt 1908, Nr. 6. — [38]) *Poljakoff, W.,* Syphilitische Lebercirrhose und milchweiße Ascites. Rev. de méd. **14**. 1903. — [39]) *Scherbatschew, D.M.,* Über milchartige Ergüsse. Russ. Arch. f. Pathol. 2. Aufl. **10**, 184. 1900. — [40]) *Finkelstein,* Über Risse und Verletzungen des Brustmilchganges. Hospitalzeit. Botkins 1901, Nr. 21 und Nr. 22, S. 914. — [41]) Ärztezeit. 1911, Nr. 50, S. 1611; Ref. Zeitlin's ans l'Ostetrique. — [42]) *Willis,* Pharmaceutica rationalis. T. II, Ludani 1681; nach *Stradomsky* und *Leschinsky.* — [43]) *Schereschewsky,* Über Cholesterinämie. Ärztezeit. 1913, Nr. 17. — [44]) *Hoppe-Seyler,* Handbuch für physiologische und pathologisch-chemische Analyse. — [45]) *Fülleborn,* Über den Infektionsweg bei Askaris. Klin. Wochenschr. 1922. — [46]) *Jankowsky,* Zur Pathogenese pseudo-chylöser Exsudate. Therap. Arch. 1924.

(Kurhaus und Sanatorium Bühlerhöhe bei Baden-Baden.)

Zur Frage des Nachweises proteolytischer Fermente im Harn.

Von
Dr. M. Schierge.

(Eingegangen am 10. Januar 1927.)

In dieser Zeitschrift hat *Evensen*[1]) über Untersuchungen berichtet, die sich mit dem Nachweis von Enzymen im Harn befassen. Bei der sonst sehr ausführlichen Besprechung der Literatur sind die Arbeiten *Hedins*[2]) nicht mit berücksichtigt worden anscheinend deshalb nicht, weil sie z. T. in weniger leicht zugänglichen Zeitschriften erschienen sind. Da jedoch gerade *Hedins* Arbeiten zu einer prinzipiellen Klärung dieser Fragen beigetragen haben und auch für exakte klinische Untersuchungen künftig berücksichtigt werden müssen, seien einige Bemerkungen hierüber angefügt. Damit will ich keine Bemängelung von *Evensens* Arbeit zum Ausdruck bringen, sondern nur eine Ergänzung geben. Denn die Methode von *Ellinger* und *Gross*, die *Evensen* angewandt hat, ist für orientierende Untersuchungen ausreichend. Will man aber die Ergebnisse theoretisch ausdeuten und Rückschlüsse auf den Fermenthaushalt des Körpers ziehen, so muß man unter Berücksichtigung verschiedener Punkte die Methode ändern.

Die Ergebnisse *Hedins* und seiner Mitarbeiter sind, kurz zusammengefaßt, folgende:

Der normale Harn besitzt stets ein pepsinartiges Ferment, dessen Optimum bei $p_H = 1{,}6$ liegt, außerdem ein erepsinartiges Ferment, welches Wittepepton, aber kein Casein spaltet, mit einem Optimum bei $p_H = 8{,}0$. Ein trypsinartiges Ferment, welches in alkalischer Lösung Casein spaltet, konnte *Hedin* im normalen Harn gar nicht oder nur in geringen Spuren nachweisen.

Im pathologischen Harne, z. B. eiweißhaltigen Harne von Nephritikern, Amyloidkranken verschiedener Ätiologie u. a. fand *Hedin* neben den peptischen und ereptischen Ferment starke tryptische Wirkungen. Dieses tryptische Ferment des pathologischen Harnes hat sein Wirkungsoptimum bei $p_H = 8{,}0$, also ungefähr bei der gleichen Wasserstoffionenkonzentration wie das ereptische Ferment.

Nun liegen die Verhältnisse so, daß zwischen dem Intervall von $p_H = 1{,}6$ bis $p_H = 8{,}0$ die eiweißspaltende Wirkung zwar bis zu einem

gewissen Minimum absinkt, aber nie ganz aufhört innerhalb dieses ganzen Wasserstoffionenintervalls. Man kann also nicht genau sagen, wo die Wirkung der Harnpepsinase aufhört, und die Wirkung der Trypsinase und Erepsinase anfängt, auch nicht bei der Verwendung von Casein beim normalen Harn. Denn wenn auch in diesem Falle nur mit dem Vorkommen von Pepsin und Erepsin gerechnet werden kann, wobei das genuine Casein nur vom Pepsin, aber nicht vom Erepsin angegriffen wird, so tritt doch vom Erepsin eine Wirkung auf die peptischen Abbauprodukte des Caseins ein, und diese beeinflussen die Reaktionskinetik des Pepsins, bei der ja die Art und die Menge der Abbauprodukte im Wirkungsmilieu eine große Rolle spielen. Im übrigen ist auch die ereptische Wirkung meist von einer geringen tryptischen begleitet.

Die Reindarstellung des ereptischen Fermentes durch Befreien von anhaftenden tryptischen Fermenten ist erst in den letzten Jahren durch das mühsame Adsorptions- und Elutionsverfahren von *Willstätter*[3]) gelungen. Überhaupt sind von mir die Bezeichnungen Erepsinase, Pepsinase, Trypsinase im Sinne der Nomenklatur von *Oppenheimer* gegeben, berücksichtigen nicht die neuen Ergebnisse *Willstätters*. Denn auf die Harnfermente sind die neuen Verfahren von *Willstätter* noch nicht angewandt worden, man kann also noch nicht sagen, ob die für die proteolytischen Magen- und Pankreasenzyme gewonnenen neuen Definitionen ohne weiteres auf die Harnenzyme zu übertragen sind.

Will man nun sicher sein, daß wirklich nur das peptische Ferment zur Wirkung kommt, so muß man das Casein-Harnverdauungsgemisch auf ein $p_H = 1{,}6$ bringen. Beim tryptisch-ereptischen Ferment muß man dementsprechend eine Alkalescenz von $p_H = 8{,}0$ herstellen.

Denn nur so kommt jedes Ferment, das peptische einerseits und das tryptisch-ereptische andererseits, für sich zur Wirkung, ohne daß man eine kombinierte Wirkung dieser Fermente fürchten muß.

Die erwähnten Wasserstoffionenkonzentrationen herzustellen, ist nicht immer leicht. Denn beim Zusatz von Puffern trifft man nicht genau den gewünschten p_H. Wie man sich da hilft, habe ich an anderer Stelle bei Untersuchungen über Bakterienproteasen gezeigt. Der Kürze halber verweise ich auf diese Arbeit[4]). Leider sind alle diese Versuchsanordnungen äußerst mühsam und zeitraubend, aber es gibt keine Möglichkeit, auf anderem Wege die Wirkungsweise von enzymhaltigen Flüssigkeiten einigermaßen genau quantitativ miteinander zu vergleichen.

Eine Ausnahme bildet die Serumprotease. Ihr Optimum liegt bei $p_H = 7{,}2$, also ungefähr beim p_H des genuinen Blutserums. Setzt man verschiedenen Seren die gleiche Menge auf gleiche Weise bereiteter, schwach alkalischer Caseinlösung zu, so erhält das Serum-Caseinverdauungsgemisch wegen der starken Pufferung und des konstanten p_H des Blutserums in jedem Falle auch einen konstanten p_H, und zwar ungefähr im Bereich des Wirkungsoptimums der Serumprotease. Deshalb ist es gestattet[5]), bei klinischen Serienuntersuchungen der Serumprotease jedesmal von einer Messung des p_H abzusehen. Beim Harn mit seiner wechselnden Acidität und Pufferung muß man in jedem einzelnen Falle die Wasserstoffionenkonzentration besonders berücksichtigen.

Die Bedeutung der H-Ionenkonzentration besteht auch für die sog. Antifermente. Wenn Harnzusatz eine verzögerte Trypsinwirkung hervorruft, so geht hieraus noch keine Berechtigung hervor, die Existenz eines „Antitrypsins" anzunehmen. Denn schon die Verschiebung des p_H, die der zugefügte Harn in einem Casein-Trypsinverdauungsgemisch bewirkt, kann eine Hemmung der tryptischen Verdauung hervorrufen. Im eiweißhaltigen Harn treten dann auch Kolloidschutzwirkungen des genuinen Harneiweißes in den Vordergrund. Alle diese Faktoren sind in der klinischen Literatur meist nicht berücksichtigt worden, und daher sind viele ältere Arbeiten wertlos geworden. Über Einzelheiten verweise ich auf einige frühere Arbeiten[5]) von mir.

Zum Schlusse möchte ich noch einige ergänzende Versuche[5]) von mir aus früherer Zeit anführen. Ich habe die tryptisch-ereptische Wirkung des Eiweißharns auf Casein und Wittepepton geprüft. Es zeigte sich, daß das Casein bis zum Tryptophan, Tyrosin und Leucin abgebaut wurde. Auch ließ sich dieses Ferment mit Alkohol, zusammen mit den Eiweißkörpern, ausfüllen und in getrocknetem Zustande aufbewahren. In schwach sodaalkalischem Wasser aufgeschwemmt, baute es ebenfalls das Casein bis zum Tryptophan, Leucin und Tyrosin ab, im Dialysierverfahren nach *Abderhalden* griff es die eigenen Harneiweißkörper an.

Literatur.

[1]) *Evensen*, Zeitschr. f. klin. Med. **104**, 6. 1926. — [2]) *Hedin, S. G.*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **119**, 264. Daselbst weitere, auch ausländische Literatur. — [3]) *Willstätter* und Mitarbeiter, Zahlreiche Arbeiten in Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. seit 1920. — [4]) *Schierge*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **50**, 680. — [5]) *Schierge*, Ebenda **32**, 142; **34**, 442 und **39**, 313.

(Aus der inneren Hospitalklinik der Universität Dorpat. — Direktor: Dozent Dr. *W. Wadi.*)

Klinische Untersuchungen an jugendlichen Individuen beim sportlichen Laufen mittlerer Strecken.

Von

Dozent Dr. **Woldemar Wadi.**

(*Eingegangen am 13. Januar 1927.*)

Die Wirkungen der Muskelarbeit auf den menschlichen Organismus sind seit langem von verschiedener Seite vielfach untersucht worden. Die große Zahl der widersprechenden Untersuchungsergebnisse auf diesem Gebiete der Forschung ist anscheinend durch die verschiedenen Versuchsanordnungen bedingt. Nicht nur die arbeitsphysiologischen Gesichtspunkte im physikalischen Sinne der Arbeitsleistung, sondern auch die *Art* der körperlichen Leistung, ferner die individuellen Verschiedenheiten der Versuchspersonen, die Beobachtungszeit und die äußeren Bedingungen sind nicht genügend berücksichtigt worden. Daß die partielle Muskelarbeit bei der Ruhelage des Körpers in einem geschlossenen Untersuchungsraum ganz andere Ansprüche an den Organismus stellt, als bei einer körperlichen Leistung während des Laufens im Freien, ist begreiflich. Durchaus verschiedene physikalische und chemische Zustandsänderungen des arbeitleistenden Körpers können hier bei gleich großer Arbeit und in der gleichen Zeit beobachtet werden. Schon die Thermoregulation muß unter den angeführten Bedingungen ganz verschieden sein, wenn man bedenkt, daß ungefähr 80% (nach *Tigerstädt*) der ganzen Wärmeabgabe durch die Haut geschieht und die Wasserverdunstung beim sportlichen Laufen im Freien entschieden größer sein kann, als bei einer partiellen Körperbewegung. Anstatt einer Steigerung der Körpertemperatur findet man dann eine Senkung derselben. Durch eine vermehrte Wasserabgabe entsteht eine vorübergehende Bluteindickung und eine Erhöhung der Gesamtkonzentration des Blutes. Die Veränderungen in der Zahl der Blutkörperchen, des Blut-Reststickstoffes und des Blutzuckerspiegels könnten unter solchen Bedingungen beträchtlich beeinflußt werden, was auch von *Cäsar* und *Schaal*[1]) (Mitarbeiter von *Rautmann*) bei ihren Blutuntersuchungen ganz richtig hervorgehoben wird.

---

[1]) *Cäsar* und *Schaal*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 96. 1924.

Bei verschiedenartiger Körperarbeit kommt den Kreislauforganen gleichfalls eine verschiedene Arbeitsleistung zu. Nach *E. Weber*[1]) findet bei der Muskelarbeit eine beträchtliche Verschiebung einer größeren Blutmenge (unter Verstärkung der Herztätigkeit) aus den Bauchorganen nach den äußeren muskulären Teilen des Rumpfes und der Glieder statt, und zwar zu den Teilen des Körpers, in denen die Muskelarbeit geleistet wird. Die Blutverschiebung kann nach der Art der geleisteten Arbeit verschieden sein und einen verschiedenen Einfluß auf die vasomotorischen Vorgänge, Blutdruck, Pulsamplitude und schließlich auf die Herztätigkeit ausüben. Außer diesen vom rein physikalischen Standpunkte betrachteten verschiedenen Einflüssen spielt eine Summe von rein nervösen und psychischen Faktoren bei den verschiedenen Arbeitsleistungen keine geringe Rolle. Durch eine stärkere Anspannung des ganzen Körpers beim Laufen wird demgemäß auch das ganze Nervensystem in Anspruch genommen, besonders aber das sympathische und das parasympathische System mit ihrem besonderen Einfluß auf die innersekretorischen Drüsen und schließlich auf den gesamten Stoffwechsel.

Besonders die Untersuchungsergebnisse bei den sportlichen Leistungen sind vielfach widersprechend gewesen. Daß die individuellen Eigenschaften hier eine große Rolle spielen können, muß genügend berücksichtigt werden, doch sind hauptsächlich die verschiedenen Versuchsanordnungen maßgebend. Die systematischen Beobachtungen, die Reihenuntersuchungen, würden uns das Zustandekommen, den Verlauf und das Abklingen nachweisbarer Veränderungen in viel einheitlicherer und begreiflicherer Form erklären. *H. Rautmann*[2]) hat in seiner zusammenfassenden Arbeit über das sportliche Laufen eine gewisse Grundlage für die künftigen Untersuchungen zu schaffen versucht und zugleich die Wichtigkeit einer wissenschaftlichen Betrachtung zur Kenntnis der Wirkungen des Laufes besonders hervorgehoben.

Die vorliegenden klinischen Untersuchungsergebnisse seien hier als ein Materialbeitrag zu den bisher vorhandenen Beobachtungen beim Laufen mittlerer Strecken angeführt. Es seien nur einige beachtenswerte Momente bei der Besprechung der Ergebnisse besonders hervorgehoben.

Die Untersuchungen wurden an den Schülern einer Mittelschule in verschiedenem Alter vom 15. bis 20. Lebensjahre vorgenommen. Alle Versuchspersonen wurden vor dem Versuch klinisch untersucht und vollständig gesund und ihrem Alter entsprechend gut und kräftig entwickelt gefunden. Ein Training im Laufen oder irgend einer anderen Art sportlichen Übungen wurde ausgeschlossen. Um mehr oder weniger einheitliche Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden alle Untersuchungen in der gleichen Tageszeit (11 Uhr vormittags) und bei gleicher

[1]) *E. Weber*, Arch. f. Physiol. (Rubner) 1914, S. 290.

[2]) *H. Rautmann*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 58. 1924.

Tabelle.

Nr.	Alter	Durchlaufene Strecke in Met.	Dauer der Laufzeit in Min.	Temperatur			Pulszahl in der Minute			Blutdruck in mm Hg systol./diastol.		Pulsamplitude		Erythrocytenzahl in Millionen			Serumalbumen in Prozenten			Blutzucker in Prozenten		
				vorher	nachher	Unterschied	vorher	nachher	Unterschied	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	Unterschied	vorher	nachher	Unterschied	vorher	nachher	Unterschied
1	15	1500	9	36,9	36,7	− 0,2	82	124	+ 42	106/62	166/70	44	96	4,87	5,52	+ 0,65	8,20	8,40	+ 0,20	0,113	0,112	− 0,001
2	15	1500	7,5	36,3	35,9	− 0,4	66	112	+ 46	95/35	160/50	60	110	5,40	5,60	+ 0,20	7,70	8,60	+ 0,90	0,088	0,118	+ 0,030
3	15	1500	6,5	37,3	37,6	+ 0,3	80	112	+ 32	95/45	145/45	50	100	4,65	5,00	+ 0,35	7,74	7,93	+ 0,19	0,099	0,103	+ 0,004
4	16	1500	6	37,1	36,7	− 0,4	72	132	+ 60	108/70	160/80	38	60	4,78	5,20	+ 0,42	7,31	7,96	+ 0,65	0,100	0,141	+ 0,041
5	16	1500	9,5	36,3	36,2	− 0,1	78	128	+ 50	99/60	130/50	39	80	4,79	5,23	+ 0,44	8,04	8,49	+ 0,45	0,106	0,128	+ 0,022
6	16	1700	6	36,7	36,9	+ 0,2	60	124	+ 64	122/52	170/50	70	120	4,47	5,27	+ 0,80	7,53	8,10	+ 0,57	0,088	0,095	+ 0,007
7	17	2000	11	37,0	37,3	+ 0,3	68	140	+ 72	115/50	150/55	65	95	4,72	5,40	+ 0,68	7,33	8,41	+ 1,08	0,107	0,117	+ 0,010
8	18	1500	7	36,8	37,3	+ 0,5	76	112	+ 36	125/65	190/65	60	125	4,71	4,72	+ 0,01	7,85	8,06	+ 0,21	0,108	0,124	+ 0,016
9	18	1750	9	37,4	37,4	0	66	160	+ 94	115/65	160/80	55	80	5,02	5,22	+ 0,20	8,04	8,26	+ 0,22	0,111	0,138	+ 0,028
10	18	1700	9	36,8	36,6	− 0,2	70	104	+ 34	84/40	96/36	44	60	5,14	5,59	+ 0,45	7,31	8,06	+ 0,75	0,102	0,105	+ 0,003
11	19	1650	9	36,9	37,7	+ 0,8	84	112	+ 28	108/55	115/50	53	65	5,32	5,91	+ 0,59	8,04	9,27	+ 1,23	0,079	0,117	+ 0,038
12	20	1650	9	37,2	36,5	− 0,7	66	132	+ 66	110/[illegible]	143/[illegible]	52	83	5,74	6,11	+ 0,37	8,84	8,90	+ 0,06	0,117	0,140	+ 0,023

Witterung vorgenommen. Die alimentären Einflüsse wurden durch ein einheitliches gegen 7 Uhr morgens eingenommenes Frühstück (150 g Brot und Kaffee ohne Zucker) nach Möglichkeit ausgeschaltet. Es wurden auch alle anstrengenden Körperbewegungen vor den Untersuchungen vermieden. Die Versuche wurden in einer horizontalen Bahn mit einer Laufgeschwindigkeit von 166—283 m pro Minute und einer Dauer von 6,5—11 Minuten ausgeführt. Alle Messungen und die Blutentnahme geschahen unmittelbar vor dem Lauf und im Verlaufe 1 Minute nach dem Laufen. Die Temperaturmessungen wurden in der Axillarhöhle die Blutdruckmessungen nach *Riva-Rocci* mit der auscultatorischen Methode sofort nach dem Lauf vorgenommen. Die Blutentnahme geschah aus dem Ohrläppchen. Die Serumeiweißwerte wurden mittels dem *Pulfrich*schen Eintauchrefraktometer bestimmt; zur Blutzuckerbestimmung wurde die *Bang*sche Mikromethode benutzt.

Da bei der Versuchsanordnung bei freiem Laufen die psychischen Anspannungen eines Wettlaufes vermieden wurden, kamen die Versuchspersonen ohne jegliche bemerkbare Aufregung zu der Untersuchungsstätte an. Im allgemeinen konnte man bei allen Teilnehmern ein deutlich ausgesprochenes dyspnoisches Atmen und eine sichtbare Feuchtigkeit der Haut bis zum Ausbrechen des Schweißes in den Achselhöhlen und im Gesicht feststellen. Der allgemeine Zustand der Versuchspersonen war nach dem Laufen im ganzen recht gut, es waren keine deutlichen Ermüdungssymptome vorhanden, und die scheinbare Erholung (ruhiges Atmen) trat schon nach 2—5 Minuten ein. Die Bekleidung aller Versuchspersonen war eine gleichartige: Ein übliches Sporthemd ohne Ärmel und gewöhnliche Beinkleider. Die Versuche wurden bei einer Außentemperatur von 16,5—18,0° C und 754—761 mm Hg Barometerdruck im Frühjahr ausgeführt.

Es ergibt sich aus der vorstehenden Tabelle bei unseren Versuchen ein wechselndes Verhalten der Körpertemperatur. In 6 Fällen wurde eine Erniedrigung von 0,2—0,7°, in 5 eine Erhöhung der Körpertemperatur von 0,2—0,8 beobachtet. Daß eine starke Muskeltätigkeit eine Steigerung der Körpertemperatur hervorzurufen vermag, ist experimentell mehrfach festgestellt worden. Das wechselnde Verhalten der Körpertemperatur beim Laufen ist von verschiedenen Untersuchern [*Aulo*[1]), *Rautmann*[2]) u. a.] früher beobachtet worden, wobei die Messungen in variierten Bedingungen und Zeitabständen ausgeführt worden sind. Es läßt sich deswegen schwer eine genauere Vorstellung über das Verhalten der Temperatur beim Laufen gewinnen. Aus unseren unmittelbar nach dem Lauf und unter gleichen Bedingungen durchgeführten Temperaturmessungen ergibt sich, daß anscheinend die thermoregulatorischen Momente und die individuellen Eigenschaften für das verschiedene Verhalten der Körpertemperatur verantwortlich zu machen sind. Bei der anstrengenden Arbeitsleistung beim Laufen muß entsprechend der inneren Temperatursteigerung hauptsächlich eine stärkere Wärmeabgabe durch die Haut eintreten. In unserem Falle ließ sich eine deutliche Wasserverdunstung durch die Feuchtigkeit der Haut und Eindickung des Blutes feststellen. Bei allen unseren Versuchspersonen finden wir nebst der Vermehrung der Erythrocytenzahl eine deutliche Erhöhung

[1]) *Aulo*, Skandinav. Arch. f. Physiol. **21**, 146. 1909.
[2]) *Rautmann*, l. c., S. 757.

der prozentualen Serumeiweißwerte. Daß der Wasserverlust durch die Atmung und die Haut ein recht beträchtlicher sein kann, bestätigen die von *Taskinen*[1]) festgestellten Körpergewichtsabnahmen bei den Marathonläufern. Da das Verhalten der Temperatur scheinbar individuell verschieden ist, so muß man hier sicherlich ein komplizierteres Zusammenwirken der verschiedenen wärmeregulierenden Faktoren annehmen. Das verschiedene Eingreifen des Schilddrüsenhormons und die Einflüsse von seiten des sympathisch-parasympathischen und zentralen Nervensystems müßten dabei sicherlich im Spiel sein. Es ergibt sich aus unseren Temperaturmessungen, daß die Körpertemperatur nach dem Laufe mittlerer Strecken auch bei jugendlichen Individuen eine Neigung zur Senkung aufweist. In unserem Falle 11, wo die höchste Temperatursteigerung +0,8° beobachtet wurde, konnte nach einem Monate eine offene Lungentuberkulose festgestellt werden, womit die besonders starke Steigerung der Körpertemperatur in diesem Falle verständlich wird.

Von den Wirkungen des Laufes auf die Kreislauforgane ist allgemein bekannt eine Zunahme der Pulszahl und eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes. Das Herz ist nach dem Lauf in der Regel mehr oder weniger verkleinert und diese Verkleinerung kann noch längere Zeit nach einem Lauf nachweisbar sein. *Rautmann*[2]) will sie auf einen Verkürzungsrückstand in der Herzmuskulatur beziehen. *F. Moritz*[3]) u. a. möchten sie durch eine schlechtere diastolische Herzfüllung infolge Pulsfrequenzzunahme erklären. Eine Vergrößerung wird als ein abnormer Befund angesehen. Die Zunahme der Pulszahl in unseren Fällen scheint individuell verschieden zu sein und schwankte zwischen 133—242% der Anfangszahl. Der Puls ist auch unmittelbar nach dem Lauf von guter Füllung und groß geblieben; Unregelmäßigkeiten sind nie beobachtet worden. Der maximale Blutdruck war bei unseren Fällen nach dem Lauf stets gestiegen. Der höchste Wert war 190 mm Hg, bei einer Zunahme von 65 mm Hg. Dagegen hat sich der diastolische Blutdruck nach dem Lauf verschieden verhalten. Es sind im allgemeinen geringe Veränderungen eingetreten. Man beobachtete eine geringe Steigerung oder gar keine Veränderung. In einigen Fällen trat sogar eine Senkung ein. Die Blutdruckamplituden sind nach dem Lauf verschieden vergrößert, von 12—65 mm Hg. Die geringgradige Steigerung des diastolischen Druckes ließe sich durch den besonders labilen Zustand des Gefäßsystems (der kleinen Arterien und Kapillaren) und einen geringeren Widerstand in den peripheren Gefäßen bei jugendlichen Individuen erklären. Auch die scheinbar voneinander unabhängigen Veränderungen

[1]) *Taskinen*, zit. nach *Rautmann*, l. c., S. 757.
[2]) *Rautmann*, l. c., S. 757.
[3]) *E. Moritz*, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 713.

in der Pulsfrequenzzunahme und in der Pulsdruckamplitude sprechen hier für mehr oder weniger von der Herztätigkeit unabhängige Veränderungen im Gefäßsystem. Offenbar liegen die Verhältnisse hier sehr verwickelt, da viele Möglichkeiten in Betracht kommen. Bei der angestrengten körperlichen Arbeit verändert sich in erster Linie die Zusammensetzung des Blutes und damit auch die Ernährung des Herzens und seiner nervösen Zentralapparate. Es werden dabei verschiedenartige Stoffwechselprodukte und Inkrete ins Blut ausgeschüttet (Adrenalin), welche für den Herzmuskel wie für das Nervensystem von großer Bedeutung sind. *Bruns* und *G. A. Roemer*[1]) nehmen an, daß diese chemischen, innersekretorischen Vorgänge und auch die Wirkungen des Großhirns imstande sein könnten, rein mechanische Einflüsse auf das Herz, z. B. die einer peripheren Blutdrucksteigerung (Blutdruckamplitude), weitgehend umzugestalten. Immerhin wäre es dankbar und lehrreich, die Verhältnisse zwischen der Herztätigkeit und dem Blutdruck (Amplitude) auch vom rein hämodynamischen Standpunkte systematisch in Reihenversuchen zu untersuchen, um vielleicht doch einige Anhaltspunkte zur Feststellung und Schätzung der Herzarbeit bei sportlichen Leistungen zu gewinnen.

Was die bei dem sportlichen Laufen beobachteten Blutveränderungen anbetrifft, so zeigen unsere Versuchsergebnisse, daß man es hier mit einer Bluteindickung zu tun hat. Die Serumeiweißwerte sind im allgemeinen nach dem Lauf gestiegen, maximal in einem Falle bis auf 1,23%. Nur in einem Falle ist die Veränderung unbedeutend. Auch die Veränderungen der Erythrocytenzahl und des Blutzuckerspiegels scheinen zugunsten einer Bluteindickung durch Wasserverlust zu sprechen. Vergleichen wir in unserer Tabelle die Unterschiede in der Veränderung der Erythrocytenzahl und des Blutzuckergehaltes mit denen der Serumeiweißwerte, so sehen wir kein genau regelmäßiges Verhalten dieser Werte, besonders was die Veränderungen des Blutzuckerspiegels anbetrifft. Bei ungefähr gleichen Veränderungen der Serumeiweißwerte beobachtet man öfters ein ganz verschiedenes Verhalten der Blutzuckerwerte. Offenbar haben wir es hier neben einer den Blutzuckergehalt beeinflussenden Bluteindickung noch mit einer individuell verschiedenen Veränderung des Zuckerhaushaltes zu tun. Die Angaben über das Verhalten des Blutzuckers bei körperlichen Anstrengungen scheinen vielfach widersprechend zu sein. Man hat dabei nicht genügend die verschiedenen Versuchsbedingungen (die Art, die Größe, Dauer der Muskelarbeit und die Zeit der Blutuntersuchungen) berücksichtigt. *Weilandt*[2]) fand an Gesunden nach starker langdauernder Muskelarbeit (Arbeit am Ergostaten bis zur starken Ermüdung) eine

---

[1]) *Bruns* und *G. A. Roemer*, Zeitschr. f. klin. Med. **94**, 22. 1922.
[2]) *Weiland*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**, 223. 1908.

Herabsetzung des Blutzuckers. *Brösamlen* und *Sterkel*[1]) konnten auf Grund ihrer Versuche (60—70 Min. langes Treppensteigen bis zur starken Ermüdung) die Befunde *Weilands* bestätigen. Sie erklärten sich die Verminderung des Blutzuckers folgendermaßen: „Man muß sich den Vorgang so vorstellen, daß die arbeitende Muskulatur dem Blut den Zucker entzieht und daß die darauffolgende Glykogenolyse in der Leber mit dem Abfluß des Zuckers aus dem Blut nicht gleichen Schritt hält.“ Aus den Untersuchungen von *Lichtwitz*[2]) geht hervor, daß beim normalen Menschen eine kurzdauernde, aber intensive Muskelarbeit (mit *Gärtner*schen Ergostaten bis zur Ermüdung) den Blutzuckergehalt nicht in allen Fällen herabsetzt. Da es sich (*Lichtwitz*) bei den während der Muskelarbeit zustande kommenden intermediären Kohlehydratumlagerungen um zwei Prozesse handeln kann — um die Glykogenolyse aus dem Leberdepot und um die Glykogenbildung aus dem Blutzucker in der Muskulatur —, so muß der Blutzuckergehalt von der Geschwindigkeit dieser beiden Reaktionen abhängen. Es könnten hier individuelle Verschiedenheiten bestehen und man könnte erwarten, daß der prompte Ersatz des bei der Arbeit verbrauchten Muskelglykogens durch den Blutzucker aus dem Leberdepot ein Vorgang sei, der für den Grad der Arbeitsfähigkeit von Bedeutung und durch Übung (Training) zu beeinflussen ist. *Feigl*[3]) konnte an den Teilnehmern eines Armee-Gepäckmarsches nur geringe Schwankungen des Blutzuckergehalts beobachten. Die von *Levine*, *Gordon* und *Derich*[4]) bei Marathonläufern vorgenommenen Blutzuckerbestimmungen ergaben in mehreren Fällen eine deutliche, zuweilen sogar eine starke Blutzuckersenkung. Es ließ sich gewissermaßen ein Parallelismus zwischen stärkerer Blutzuckersenkung und schlechterem Allgemeinzustand feststellen, und die Autoren möchten diese Verhältnisse nur mit der sehr lange dauernden, schweren Muskelarbeit in Zusammenhang bringen. *G. C. E. Burger* und *J. C. Martens*[5]) fiel die Übereinstimmung der bei schwerer körperlicher Leistung beobachteten Ermüdungssymptome mit dem nach Einführung der Insulintherapie mehrfach festgestellten Zustande der Hypoglykämie auf. Sie haben bei gesunden Versuchspersonen vor und nach der Muskelarbeit (50 Min. Fechten, schwedische Gymnastik, 1 Stunde Laufen) den Blutzuckergehalt bestimmt. In vier Fällen konnten sie keine nennenswerten Änderungen durch die Arbeit konstatieren; in einem Fall konnte eine leichte Steigerung festgestellt werden. In zwei Fällen sahen sie aber eine deutliche Senkung des Blutzuckergehaltes auftreten. Die

[1]) *Brösamlen* und *Sterkel*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 358. 1919.

[2]) *Lichtwitz*, Berl. klin. Wochenschr. **22**, 1018. 1914.

[3]) *Feigl*, Biochem. Zeitschr. **76**, 297. 1916.

[4]) *Levine*, *Gordon* und *Derich*, Journ. of the Americ. med. assoc. **82**. 1924.

[5]) *G. C. E. Burger* und *J. C. Martens*, Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 41, S. 1860. 1924.

Autoren glauben hiermit einen deutlichen Beweis zur Frage des Blutzuckerverbrauchs bei sportlichen Leistungen bringen zu können. *Cäsar* und *Schaal*[1]) untersuchten bei einem Waldwettlauf (von 1500—2500 m Laufstrecke) den Blutzuckergehalt und fanden noch 20—46 Min. nach dem Lauf eine beträchtliche Steigerung der Blutzuckerwerte bis auf mehr als das Doppelte des ursprünglichen Wertes. Sie erklären sich diese Ergebnisse, die im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen stehen, durch die beim sportlichen Laufen stattfindende Vereinigung mehrerer an sich schon zu Hyperglykämie führender Umstände, unter welchen die erschöpfende Muskelanstrengung, Erregung, Dyspnöe, Hyperthermie und Eindickung des Blutes angeführt werden.

Auch unsere Untersuchungsergebnisse zeigen im allgemeinen eine Steigerung des Blutzuckergehaltes. Diese Steigerung ließe sich z. T. durch die schon erwähnte Eindickung des Blutes erklären. Doch findet man bei einigen Fällen keinen deutlichen Parallelismus zwischen den Steigerungen der Serumeiweiß- und Blutzuckerwerte. Dasselbe ist nach unseren Versuchen für das Verhältnis zwischen Veränderungen der Körpertemperatur und des Blutzuckers hervorzuheben. Wir sahen eine höchste Steigerung des Blutzuckergehaltes bis auf 0,041% Zunahme in einem Fall.

Es zeigt sich nach unseren Untersuchungsergebnissen, daß schon nach einem kurzdauernden (6—11 Min.) sportlichen Laufen der Blutzuckergehalt in einigen Fällen steigen kann, und daß diese Steigerung anscheinend nicht allein durch die Eindickuhg des Blutes oder Steigerung der Körpertemperatur beeinflußbar ist. Es muß eine an und für sich selbständige Veränderung im Zuckerhaushalt vor sich gehen. Offenbar kommt es bei einer angestrengten Körperleistung, wie das beim sportlichen Laufen der Fall ist, infolge einer allgemeinen Steigerung der Organfunktionen unter anderem auch zu einer Steigerung der Glykogenolyse aus dem Leberdepot. Es wird aus dem Leberglykogen mehr Zucker ins Blut ausgeschüttet, als in derselben Zeit in der Muskulatur verbraucht wird. Es kommt zu einer Steigerung des Blutzuckergehaltes. Bei einem ungestörten Kohlehydratstoffwechsel kommt es dann schließlich bei einer langdauernden Muskeltätigkeit zu einem Überwiegen des glykolytischen Prozesses in der Muskulatur. Es tritt eine Gleichgewichtsstörung zwischen der Zuckermobilisierung aus der Leber und dem Zuckerverbrauch in der Muskulatur ein, was schließlich zu einer Hypoglykämie mit dem Auftreten von Ermüdungssymptomen führen kann.

Bei allen unseren Versuchspersonen konnten wir eine Steigerung der Erythrocytenzahl feststellen. Daß diese Steigerung durch die Eindickung des Blutes zustande kommen kann, ist nach unseren Untersuchungsergebnissen anzunehmen. Wie weit dabei die rein hämodyna-

[1]) *Cäsar* und *Schaal*, l. c., S. 756.

mischen Momente (Stauung) und Dyspnöe beteiligt sind und ob auch das erythropoetische System an und für sich angegriffen wird, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Fassen wir *zum Schluß* die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen, so ergibt sich folgendes:

Die recht verschiedenartigen, bei gesunden erwachsenen Menschen beobachteten Wirkungen des sportlichen Laufes lassen sich in gleichem Maße auch auf die jugendlichen Individuen vom 15. bis 20. Lebensjahr ausdehnen. Wir beobachteten auch hier ein verschiedenes Verhalten der Körpertemperatur. Im allgemeinen ließ sich eine Neigung zur Temperatursenkung feststellen. Das verschiedene Verhalten der Körpertemperatur scheint durch verschiedene thermoregulatorische Momente und individuelle Eigenschaften bedingt zu sein, wobei jedoch der Wärmeabgabe durch die Haut die wichtigste Rolle zukommt.

Pulsfrequenz, Blutdruck und Pulsamplitude zeigten in unseren Fällen eine verschieden große Steigerung. Die höchsten gefundenen Werte waren — für die Pulsfrequenz 160—242% der Ruhezahl, für den maximalen Blutdruck — 190 mm Hg bzw. 168% des Ruhewertes und für die Blutdruckamplitude — 125 mm Hg bzw. 208% des Ruhewertes. Der diastolische Blutdruck hat sich unabhängig von den systolischen Drucksteigerungen verhalten, und es sind im allgemeinen sehr geringe Schwankungen beobachtet worden. Es war kein Parallelismus zwischen Pulsfrequenz und Pulsdruckamplitude festzustellen, was auf einen besonders elastischen und labilen Zustand des Gefäßsystems hindeuten kann. Die Möglichkeit eines Zusammenwirkens verschiedener anderer Komponenten, besonders der Stoffwechselprodukte und psychischen Momente muß hierbei sicherlich maßgebend sein.

Beim Zustandekommen verschiedener Blutveränderungen spielt sicherlich die eintretende Bluteindickung eine nennenswerte Rolle. Es zeigte sich in allen unseren Fällen eine Steigerung der Serumeiweißwerte. Der höchste gefundene Wert war 9,27% bzw. eine Zunahme von 1,23%.

Wir beobachteten in allen unseren Fällen (außer Fall 1) eine Steigerung des Blutzuckers. Diese Steigerung muß als eine von äußeren Einflüssen unabhängige Veränderung des Zuckerhaushaltes betrachtet werden, als ein Reizzustand der glykogenolytischen Phase des Zuckerstoffwechsels, und scheint nach den Untersuchungsergebnissen der meisten Autoren bei einer langdauernden, ermüdenden Muskelarbeit in eine Hypoglykämie mit Auftreten der Ermüdungssymptome überzugehen. Sicherlich ist eine Steigerung des Blutzuckers in unseren Fällen z. T. bedingt durch eine Steigerung der Blutkonzentration. Ob dem dyspnoischen Atmungszustand eine bedeutende Rolle dabei zukommt, ist fraglich und müßte durch besondere Untersuchungen festgestellt

werden. Daß in unseren Fällen bei kurzdauerndem Laufen ein gewisser innerer Erstickungszustand eingetreten war, scheint kaum wahrscheinlich zu sein, da unsere Versuchspersonen sich doch ziemlich schnell erholten und auch keine besonders schweren Ermüdungssymptome aufwiesen. Diese Annahme würde auch schließlich zu den bisherigen Untersuchungsergebnissen, bei welchen ja fast immer eine Hypoglykämie festgestellt worden ist, ganz im Gegensatz stehen, da man doch bei langdauernder und ermüdender Körperarbeit sich viel eher einen asphyktischen Zustand vorstellen kann, von welchem uns schon seit *Cl. Bernard* bekannt ist, daß er zu einer Hyperglykämie führen kann.

Die Erythrocytenzahl kann nach einem sportlichen Laufen schon in einer kurzen Zeit, in einem unserer Fälle im Verlaufe von 6 Min., auf 800000 in einem Kubikmillimeter vermehrt sein. Offenbar ist hier eine gleichzeitig beobachtete Bluteindickung von maßgebender Bedeutung.

(Aus der Poliklinik der inneren Krankheiten der I. Moskauer Staatsuniversität.)

Über die Wirkung einiger ätherischer Öle auf die Nieren.

(Experimentelle Untersuchung.)

Von
Prof. **D. M. Rossiysky.**

(Eingegangen am 10. Januar 1927.)

Da es in der Literatur sehr wenig Mitteilungen über die Wirkung der ätherischen Öle auf den Organismus gibt, diese Frage aber wegen der häufigen Anwendung der ätherischen Öle in der Therapie große Bedeutung hat, verdienen die Beobachtungen des Einflusses der ätherischen Öle auf den Tierorganismus überhaupt Interesse, besonders aber die über den Einfluß der in der Therapie am meisten gebräuchlichen ätherischen Öle auf die Nierenfunktion, die am häufigsten beim Einführen der ätherischen Öle in den Organismus betroffen wird.

Die Versuche an den Versuchstieren (Hunden) wurden erst nach 2tägiger Kontrollbestimmung der Menge des ausgeschiedenen Urins, dessen Reaktion, spezifischen Gewichts und sämtlicher üblicher chemisch-mikroskopischer Untersuchungen angestellt. Erst als nach 2tägiger vorläufiger Beobachtung die Tiere sich als völlig gesund erwiesen hatten, wurden die Versuche vorgenommen. Die Tiere wurden vor dem Versuche gewogen und dann wurde die Hautfläche, in die die Einreibung der ätherischen Öle erfolgte, bestimmt; die Länge vom Kreuz bis zum letzten Halswirbel und der Circumferenz der Brust wurden ausgemessen; das Produkt dieser Zahlen drückte annähernd die Hautfläche, in die die Einreibung erfolgte, aus. Die Einreibung der ätherischen Öle in die Haut wurde von 2—3mal ausgeführt, wobei täglich Urinuntersuchung sowohl als andere reaktive Beeinflussungen der Friktionen auf den Organismus verzeichnet wurden, wie z. B. die Beeinflussung der Schleimhaut, des Verdauungstrakts, des Nervensystems, der Haut usw. Die Versuche wurden mit Anisöl (Ol. Anisi), Fenchelöl (Ol. Foeniculi), Nelkenöl (Ol. Caryophyllorum) und Eukalyptöl (Ol. Eucalypti), den am häufigsten in der Therapie gebrauchten ätherischen Ölen, angestellt.

Von den insgesamt 50 Versuchen sind die Protokolle nur einiger, am meisten charakteristischer Versuche, angeführt.

Das sehr verbreitete Anisöl wird in der Medizin als Carminativum angewandt und gehört zu den Bestandteilen der Tinct. Opii Benzoica, Liquor Ammonii Anisatus und Spezies pectorales, der Anissamen (Pimpinella Anisum) und auch der Species laxantes.

Ol. Anisi ist ein Gemisch flüssigen und festen Anetols, ist farblos oder etwas gelblich, spezifisches Gewicht 0,98 bis 1,07, leicht löslich in Alkohol, Äther, ätherischen und fetten Ölen.

Ol. Anisi besitzt expektorierende Eigenschaften und angesichts eines starken Geruchs wird es außerdem als desinfizierendes Mittel zur Vertilgung von Parasiten, insbesondere der Läuse, vorgeschlagen.

Versuch Nr. 21 mit Anisöl.

Hofhund von weißer Farbe, kurzwollig. Gewicht 8760 g; Länge (vom Kreuz bis zum letzten Halswirbel) 57 cm. Circumferenz der Brust = 48 cm.

Beobachtungstage	Urinmenge ccm	Reaktion	Spezifisches Gewicht	Eiweiß	Zucker	Sediment	Bemerkungen
1	214	saure	1032	kein	kein	Fetttropf. u. Zellen der harnabführenden Wege	Der Hund ist lustig, ißt gut.
2	250	saure	1028	kein	kein	desgl.	desgl.
3	120	saure	1038	0,08% prom.	1,5%	desgl.	In die Haut, ohne die Wolle zu rasieren, ist 100 ccm Anisöl eingerieben. Der Hund hat die Einreibung ruhig überstanden. 1 St. nach d. Einreibung begann unaufhörliches Erbrechen. Atmungs- u. Herztätigkeit begann zu sinken. 6 St. nach der Einreibung Exitus letalis unter Erscheinungen allmählicher Versiegung der Atmungs- und Herztätigkeit.

Protokoll der Autopsie: Der Hund im Erstarrungszustande, Pupillen erweitert, Zunge eingebissen. Die harte Hirnumhüllung ist hyperämiert und etwas trübe. Die Substanz des Kleinhirns und des verlängerten Hirns etwas ödematös, die weiche Hirnumhüllung hyperämiert. Die Lungen geschwollen, hyperämiert. Schwellung der Leber. Die Schleimhaut des Magens hyperämiert; im Magen schaumige Flüssigkeit. In der Harnblase 20 ccm eiweiß- und zuckerhaltiger, etwas trüber Urin.

Die Beobachtungen von *Strumpf*, *Manjan* und *Küchenmeister* ergaben, daß 15 g Ol. Anisi ein Kaninchen töten, 60 g bei Katzen Pulsbeschleunigung, Schwäche, Durst und Obstipation binnen einiger Tage bewirken. Kanarienvögel sterben von einem Tropfen dieses Öls, für Motten, Läuse, andere Parasiten und Skorpione stellt das Anisöl das stärkste Gift dar.

Die von uns vorgenommenen Versuche ergaben, daß das Anisöl auf den Organismus der Tiere (Hunde) höchst toxische Wirkung ausübt. Die Einreibung des Anisöls in einer Menge von 100 ccm in die Haut der Tiere führt zur Irritation der Nieren (Auftreten von Eiweiß, Zucker, Hyalinzylinder und Nierenepithelzellen im Urin) und wirkt zugleich heftig auf die Atmung, Herztätigkeit und das Zentralnervensystem, indem sie Paralyse der Extremitäten und nicht selten Exitus letalis zur Folge hat.

Wir führen einige Beobachtungen bezüglich der Wirkungen der Hauteinreibung von Anisöl auf Hunde an (siehe Tabelle).

Das Fenchelöl (Ol. Foeniculi), aus Foeniculum Capillaceum dargestellt, ist ein farbloses oder etwas gelbliches, bei — 5° sich verhärtendes Öl von aromatischem Geruch und spezifischem Gewicht 0,9—1,0, und stellt ein Gemisch von festem und flüssigem Anetöl dar. Ol. Foeniculi wird schon seit Hippokrat in der Kinderpraxis als geschmack- und verdauungsförderndes, windabtreibendes und expektorierendes Mittel angewandt. Nach den Beobachtungen von *Mitscherlich* fördern Darreichungen von Ol. Foeniculi die Milchsekretion bei stillenden Frauen.

Das Fenchelöl wurde auch als antiparasitisches Mittel vorgeschlagen. Die Beobachtungen hinsichtlich der Wirkung dieses ätherischen Öls auf die Tiere gaben den Beobachtungen mit Anisöl analoge Resultate: die Einreibung in die Haut der Tiere von 100 ccm Ol. Foeniculi bewirkt Reizung der Nieren (Auftreten von Eiweiß und Zucker im Urin) bedrängt stark die Atmungs- und Herztätigkeit, paralysiert das Zentralnervensystem und führt nicht selten zum Tode des Versuchstieres.

Das Nelkenöl (Ol. Caryophyllorum aus Eugenia aromatica Ballon) stellt ein fast farbloses, leichtgelbliches, das Licht stark brechendes Öl dar; unter Einwirkung der Luft und des Lichts wird es dunkel und rot- bis dunkelbraun. Geschmack eigentümlich, stark würzhaft, brennend; spezifisches Gewicht in Abhängigkeit von der Herstellungsmethode zwischen 1045 und 1070. Den Hauptbestandteil des Nelkenöls bildet Phenol, bekannt unter dem Namen Eugenol $C_6H_3l_3H_5$ OCH_3OH, von dem der starke Geruch und der brennende Geschmack des Nelkenöls sowohl, als auch dessen lokalanästhesierende Wirkung abhängt.

Versuch Nr. 12 mit Fenchelöl.

Dachshündin von dunkelbrauner Farbe, kurzwollig. Gewicht 8800 g, Länge (vom Kreuz bis zum letzten Halswirbel) 46 cm. Circumferenz der Brust = 47 cm.

Beobachtungstage	Urinmenge ccm	Reaktion	Spezifisches Gewicht	Eiweiß	Zucker	Sediment	Bemerkungen
1	190	schw. sauere	1020	kein	kein	Epithel d. äußer. harnabführenden Wege.	Der Hund ist lustig, ißt gut.
2	178	neutr.	1019	kein	kein	Trippelphosphatkryst., Fetttr.	desgl.
3	210	schw. alkal.	1040	kein	1,03%	Große Menge Trippelphosph. krystallen, Vagimalepithel, Fetttropfen in großer Menge.	50 ccm Fenchelöl, ohne d. Wolle zu rasieren, eingerieben. Starkes Erbrechen gleich nach d. Einreibg., nimmt keine Nahrung. Bleibt die ganze Zeit apathisch. 30 Std. nach der Einreibung Exitus letalis unter Erscheinungen allmählichen Ausgeh. der Atmungs- u. Herztätigkeit.

Protokoll der Autopsie: Die Hündin im Erstarrungszustande. Die Zunge eingebissen, die Pupillen erweitert. Die Lungen völlig zusammengefallen, stark hyperämiert; bei Durchschneidung des Lungengewebes fließt eine erhebliche Menge flüssigen, nicht geronnenen Blutes hinaus. Das Herz ist mit geronnenem Blut überfüllt, das linke mehr als das rechte, Herzmuskel ausgedörrt. Die Leber stark, die Milz etwas cyanotisch. Die Schleimhaut des Magens und des Darmes stark hyperämiert. Im Magen und im oberen Teil des Dünndarmes bedeutende Menge nicht geronnenen Blutes. Die Nieren stark cyanotisch; die Nierenkapsel schwer abhebbar. Die Schleimhaut der Harnblase ist hyperämiert. Die Blase enthält ca. 10 ccm etwas trüben Urin. Die Hirnhüllen hyperämiert; die Hirnsubstanz stark hyperämiert und etwas ödematös.

Landis applizierte Ol. Caryophyllorum in einer ganzen Reihe Fälle von Tuberkulose mit Kavernen, heftigem Husten und erheblicher Absonderung von Auswurf, wo Kreosot bereits versagte. *Landis* verordnete Nelkenöl sowohl innerlich in einer Menge von 0,2—0,3 g in einem geringen Quantum Milch oder in Kapseln mit Extrakt süßer Wurzel, als auch subcutan, indem es alltäglich als ein Gemisch von 0,3 g Nelkenöl mit 2 ccm sterilem Provenceröl eingespritzt wurde. Bei der Anwendung des Nelkenöls kam die Verminderung der Auswurfsmenge und deren Verflüssigung, Besserung der Expektoration, des Appetits und des Wohlbefindens zur Beobachtung. Nur bei starkem Husten ohne Auswurf ist die Anwendung des Nelkenöls nach der Meinung von *Landis* nicht zu empfehlen. Außerdem bildet das Nelkenöl

als erregendes Mittel einen Bestandteil der Mixtur. Oleos. Balsamic., findet eine große Anwendung in der Parfümerie, ist ein Bestandteil verschiedener Zahntropfen und Spülungen und wird als desinfizierendes Mittel empfohlen. Die Beobachtungen bei der Einreibung des Nelkenöls in die Haut der Versuchstiere ergaben, daß sie Reizung des Nierengewebes (Eiweiß und Zucker im Urin), starke Reizung der Haut an den Einreibungsstellen (Dermatiden) und in manchen Fällen Tod der Tiere an Paralyse der Herz- und Atmungstätigkeit hervorruft.

Versuch Nr. 15 mit Nelkenöl.

Hündin von dunkler Farbe, kurzwollig. Gewicht 6800 g; Länge (vom Kreuz bis zum letzten Halswirbel) 46 cm. Circumferenz der Brust = 43 cm.

Beobachtungstage	Urinmenge ccm	Reaktion	Spezifisches Gewicht	Eiweiß	Zucker	Sediment	Bemerkungen
1	205	sauere	1024	kein	kein	Erhebliche Menge Fetttropfen.	Die Hündin ist lustig, frißt gut.
2	305	sauere	1020	kein	kein	desgl.	desgl.
3	500	sauere	1022	1,0% Prom.	0,02%	desgl.	Nach Abrasierung der Wolle 50 ccm Nelkenöl in die Haut eingerieben. 10 Min. nach der Einreibung starke motorische Störung. Salivation u. Defäkation 70 g gut geformt. Kotes. Heftige motorische Erregung wurde nach 1 St. v. Kollaps abgelöst. Reflexe fehlen, der Hund reagiert auf Reizungen nicht. 8 St. nach der Einreibung Erscheinungen von Paralyse der hint. Extremität. Nach 12 St. Exitus letalis unter Erscheinungen völliger Versiegung der Herz- und Atmungstätigkeit.

Protokoll der Autopsie: Leichenerstarrungszustand der Hündin, die Zunge eingebissen, die Hirnumhüllungen etwas getrübt, Hirnsubstanz ödematös, keine Blutergüsse. Die Lungen zusammengefallen, stark hyperämiert, sinken im Wasser. Im rechten und linken Herzen flüssiges, fast nicht geronnenes Blut; das linke Ventriculum kontrahiert, Die Leber stark cyanotisch; die Milz cyanotisch mit Blutergüssen an der Oberfläche. Im Magen und im Darm Überreste von unverdauter Nahrung. Die Schleimhaut derselben ist hyperämiert, mit punktförmigen

Blutergüssen hier und da. Die Nieren stark cyanotisch, die Nierenkapsel leicht abhebbar. In der Harnblase ca. 40 ccm etwas trüben, Eiweiß und Zucker enthaltenden Urin.

Ol. Eucalypti wird aus Eucalyptus-Globulus dargestellt, eines in Australien wild wachsenden, zur Zeit in einigen sumpfigen Gegenden von Südeuropa (z. B. Campagna in der Nähe von Rom, Kaukasus und Krim) bei der Vernichtung der epidemischen Malaria eine große Rolle spielenden Riesenbaumes. In geläutertem Zustande ist das eucalyptische Öl eine farblose Flüssigkeit mit einem Stich ins Gelbe, mit aromatischem Geruch und scharfem, erkältendem Geschmack, spezifisches Gewicht 0,910—0,930, lenkt die Polarisationsebene nach rechts (+ 15°). Das in den Handel gelangende Ol. Eucalypti Amydidinae

Versuch Nr. 30 mit Eucalyptöl.

Hündin von weißer Farbe, langwollig. Gewicht 8700 g; Länge (von dem Kreuz bis zum letzten Halswirbel) 48 cm. Circumferenz der Brust = 51 cm.

Beobachtungstage	Urinmenge ccm	Reaktion	Spezifisches Gewicht	Eiweiß	Zucker	Sediment	Bemerkungen
1	35	sauere	1024	kein	kein	Fetttropfen; vereinzelte Leukocyten.	Die Hündin ist lustig, duldet die Einsperrung in den Käfig.
2	210	sauere	1025	kein	kein	desgl.	desgl.
3	90	sauere	1044	kein	kein	Fetttropfen.	Ohne die Wolle zu rasieren, in die Haut 100 ccm Ol. Eucalypti eingerieben, d. Einreib. ruhig überstanden
4	120	schw. sauere	1040	kein	kein	desgl.	Die Hündin ist ruhig, ißt gut; Hautreizung an d. Einreibungsstellen des Ol. Eucalypti nicht verzeichnet.
5	130	sauere	1034	kein	kein	desgl.	Nach Abrasierung der Wolle in die Haut 100 ccm Ol. Eucalypti eingerieben. Die Einreibung vollständig ruhig überstanden.
6	130	sauere	1020	kein	kein	desgl.	Die Hündin ist ruhig, ißt gut.
7	100	sauere	1040	kein	kein	Geringe Menge Fetttropfen.	Nach Abrasierung d. Wolle in die Haut bis 100 ccm Ol. Eucalypti bis zur Hyperämie eingerieben, die Einreib. ruh. überstanden.
8	100	sauere	1045	kein	kein	desgl.	Die Hündin ist ruhig, ißt gut.

oder Australiae hat einen scharfen, pfefferartigen Geruch, relativ niedriges spezifisches Gewicht (0,880—0,886) infolge des Phelandergehalts.

Der wichtigste Bestandteil des Eucalyptusöls ist Cineol oder Eucalyptöl $C_{14}H_{18}O$ das einen campherähnlichen Geruch hat und in vielen anderen ätherischen Ölen vorkommt.

In den Handel kommt hauptsächlich das australische eucalyptische Öl aus Victoria, Südaustralien und Tasmani, doch wird es auch aus Kalifornien, Algier, Südfrankreich, Spanien und Portugal erhalten. Unsere Versuche ergaben, daß das eucalyptische Öl, sogar in großen Dosen angewandt, bei den Tieren keine Reizung des Nierenepithels und andere irgendwelche unerwünschte Nebenerscheinungen hervorruft.

Die vorgenommenen Beobachtungen über die Wirkung des Ol. Eucalypti auf gesunde Menschen, auf klinische Kranke und an Nierenentzündung Leidenden ergaben, daß das Ol. Eucalypti keine Nebenwirkungen auf die inneren Organe ausübt, und nicht im geringsten das Nierenepithel nicht nur gesunder Menschen, sondern auch an Nierenentzündung Kranker, irritiert. Wohl bringt die Einreibung des Ol. Eucalypti in die Haut der an verschiedenen Lungenkrankheiten Leidenden nicht selten, nach unseren Beobachtungen, eine erhebliche Besserung des Gesundheitszustandes, indem sie eine freiere Sekretion des Auswurfs in den Lungen hervorruft.

Die Anwendung des Ol. Eucalypti in der Therapie ist zur Zeit ziemlich groß. Recht häufig wird Ol. Eucalypti auch bei Bronchitiden sowohl innerlich je 10—20 Tropfen pro dosi auf Zucker oder in Gelatinekapseln, als zu Einatmungen ($^1/_2$ Teelöffel auf ein Glas gekochtes Wasser) gebraucht. Einige Autoren empfehlen nachdrücklich die Anwendung des Ol. Eucalypti bei Tuberkulose. Beachtenswert sind die guten Resultate der Anwendung von Ol. Eucalypti bei verschiedenen Affektionen der Bronchen oder Lungen, insbesondere bei Tuberkulose und Gangrän der Lungen, denn in diesen Fällen bessert Ol. Eucalypti den subjektiven und objektiven Zustand der Kranken und wirkt somit vorzüglich sowohl in nicht komplizierten Fällen als auch in denjenigen, wo dem Kranken, infolge irgendwelcher Komplikation, eine Gefahr droht. Besonders gut wirkt Ol. Eucalypti auf junge, nicht erschöpfte Subjekte ohne irgendwelche unangenehme Erscheinungen dabei, und kann einwandfrei neben den verschiedenen Mitteln angewandt werden.

(Aus dem Staatlichen Chemo-Pharmazeutischen Forschungsinstitut in Moskau. — Dir. Prof. *O. Steppuhn.*)

Über ein neues Präparat „Antiovarin" und Aussichten für dessen Anwendung.

Von

Dr. G. A. Pewsner.

(*Eingegangen am 10. Dezember 1926.*)

Jede Arbeit, welche endokrinologische Fragen behandelt, beginnt gewöhnlich mit Ausführungen über vielfache Widersprüche und Mangelhaftigkeit unserer Kenntnisse auf diesem Gebiet.

Als älteste Quelle unseres Wissens erscheinen hier Beobachtungen an operierten Menschen und bei Unglücksfällen, deren Folge die Entfernung irgendeiner endokrinen Drüse war; so z. B. die schon im Altertum bekannten Folgen einer Kastration.

Die heutige Klinik unterstützt ihre Beobachtungen durch reiches pathologisch-anatomisches Material, während experimentelle Pathologie Planmäßigkeit in das Studium der Funktionen endokriner Drüsen mit sich bringt.

Auf Grund eines solchen Beobachtungsmaterials entwickelte sich die Therapie, einerseits durch Verpflanzung verschiedener Drüsen, andererseits durch Behandlung mit Drüsenextrakten und Serum.

Wenn wir schon in Fällen, wo Hypofunktion der Drüsen vorliegt, über eine Reihe wirksamer Mittel verfügen, so steht es schlimmer in Fällen, wo wir es mit Hyper- oder Dysfunktion oder auch beiden zugleich zu tun haben.

Als ersten Versuch der Darstellung eines Präparates, der die Tätigkeit einer innensekretorischen Drüse hemmen sollte, wäre das Antithyreoidin Möbius und das Rodagen von *Burghart* und *Blumenthal* zu nennen.

Aus rein theoretischen Betrachtungen heraus schien mir der Versuch, ein neues Präparat zu schaffen, welches das endokrine System hauptsächlich durch die Hemmung der Ovarien beeinflussen und nebenbei experimentellen und therapeutischen Zielen dienen könnte, lohnend.

Als Resultat meiner Beobachtungen an einigen Erkrankungen des Nervensystems, den dunkelsten und streitbarsten — ich meine Hysterie und Epilepsie — kam mir der Gedanke, so ein Präparat „Antiovarin" darzustellen.

In einer kurzen vorläufigen Mitteilung wäre es unmöglich, sogar ganz kurz gefaßt, die Geschichte der Gedankenevolution darzustellen, die — mehr Symptomenkomplex als streng nosologische Einheit, Hysterie genannt — zu den „großen Nebelungen“ der Psychiatrie und Neuropathologie, den Psychoneurosen, gehört.

Die zur Zeit herrschende psychologische und psychophysiologische Theorie der Hysterie (begründet von *Charcot*, *P. Janet* u. a.) konnte nicht endgültig die sog. Uterustheorie verdrängen, die primitiv formuliert noch von *Platon*, *Hyppokrates*, *Thymeus* und *Celcius* herstammt.

Noch im Kindesalter des medizinischen Gedankens war es, daß ein direkter Zusammenhang zwischen einigen epileptischen Erscheinungen und der Geschlechtssphäre betont wurde. Gynäkologen haben oft Gelegenheit, diesen Zusammenhang zu beobachten, was auch die große Zahl der Anhänger der selbstverständlich zeitgemäß veränderten Uterustheorie (*Nairne*, *Ziegenspeck*, *Olhausen*, *Mackenrodt*, *Jaquet* u. a.) erklärt.

Bei unseren Kranken konnten wir diese oder jene Abnormitäten von seiten der Geschlechtssphäre beobachten, die man schließlich doch immer zu einer Hypo-, Hyper- oder Dysfunktion der Ovarien zurückführen konnte. Auch ist es jedem Neuropathologen bekannt, wie z. B. Menstruation auf Entstehen und häufigeres Wiederkehren hysterischer oder epileptischer Anfälle einwirkt.

Keine psychologische Theorie wäre imstande, das eigentliche Wesen der Hysterie zu erklären oder auch nur als selbständige Erscheinungsform zu differenzieren, und *Fleury* ist natürlich im Recht, wenn er *P. Janets* Lehre darstellend hinzufügt, daß seine psychologische Theorie eher eine genaue und kunstgerechte Beschreibung dessen, was in der Psyche Hysterischer vorkommt, als eine Erklärung der Entstehungsursache der Krankheit ist.

Die von *Kretschmer*, *Gaupp* und anderen ausgesprochene Meinung über die Hysterie als einer anormalen Reaktion auf einen äußeren Reiz, macht uns einige Symptome der Erkrankung begreiflich, sagt aber wenig über ihren Ursprung.

Die Frage, was für einer Wirkung es bedarf, um diese anormale Reaktion hervorzurufen, bleibt offen.

Ohne die psychischen Faktoren gänzlich zu verneinen, räume ich ihnen doch einen nebensächlichen Platz in der Entstehung der Krankheit ein und stelle mir die Hysterie als eine stoffliche Gleichgewichtsstörung des Organismus infolge einer funktionellen Veränderung in irgendeinem Gliede der Kette endokriner Korrelation — ich meine des Ovariums — vor.

Diese Störung wirkt auf das vegetative Nervensystem und gibt Erscheinungen, die wir gewohnheitsmäßig als Hysterie bezeichnen.

Indem ich für Hysterie als Ursachenkomplex — Störung der Ovarienfunktion — Störung der Funktionen des vegetativen Nervensystems

hinstelle, will ich damit gar nicht gesagt haben, daß der chemische Faktor primum movens bleibt. Zusammen mit *Zondek* und anderen Autoren glaube ich, daß die Wechselbeziehungen des endokrinen und des Nervensystems sehr verwickelt sind und daß als Grundursache in verschiedenen Fällen der nervöse ebenso wie der chemische Faktor sein kann.

Deshalb sollte der allbekannte Symptomenkomplex oft nicht Hysterie, nicht Psychogenie (*Sommer*), nicht Pithiatismus (*Babinski*), sondern nach dem eigentlichen Wesen der Erkrankung — als Dysovariose, nach den äußeren Erscheinungen — als Vegetoneurose bezeichnet werden.

Mit einer solchen Vorstellung über Hysterie begann ich im Jahre 1925 die Darstellung eines von mir ,,Antiovarin“ genannten Präparates; mit seiner Hilfe hoffte ich einerseits Klarheit über das Wesen *einiger Formen* von Hysterie und Epilepsie zu erlangen, andererseits ein neues Experimentiermittel auf dem Gebiet der Endokrinologie in die Hand zu bekommen.

Selbstverständlich wählte ich nicht den immunisatorischen Weg, denn es liegen keine Beispiele vor, daß ein Hormon als Antigen fungieren könnte.

Wir sind noch weit davon entfernt, die Wechselwirkung verschiedener Drüsen genau zu kennen, aber eine enge Korrelation ihrer Tätigkeit steht für uns nicht mehr in Frage (*Falta*, *Eppinger*, *Hess*, *Rudinger*, *Aschner* u. a.).

Das Inkret einer Drüse kann anregend auf eine zweite und hemmend auf eine dritte wirken. So teilen sie sich in 2 Gruppen positiv und negativ reagierender Organe.

Deshalb muß, nach unserer Vorstellung, eine Störung oder gänzliche Einstellung der Arbeit einer Drüse mehr oder weniger die Arbeit einer anderen, antagonistischen Drüsengruppe verstärken.

Das Streben des Organismus nach Gleichgewicht ist begrenzt, und bei übermäßigen Veränderungen ist ein Ausgleich unmöglich.

Klinisch wird diese Vorstellung dadurch bekräftigt, daß wir in Wahrheit niemals monoglanduläre Störungen beobachten; im Gegenteil, neben einer ausgesprochenen Funktionsstörung einer von ihnen, beobachten wir immer größere oder kleinere Mängel von seiten einiger anderen Drüsen.

Ich wäre geneigt, die Unvollwertigkeit der Resultate in vielen Fällen, wo wir Organotherapie betreiben, gerade durch diesen Umstand zu erklären.

Es ist sicher, daß mit dem Extrakt *einer einzigen Drüse* es schwer fällt, das gestörte Gleichgewicht des Drüsensystems wiederherzustellen, das durch neue Wechselverhältnisse der Kräfte schon zu einem neuen, *pathologischen* Gleichgewicht gelangt ist: in diesen Fällen, glaube ich, dürften die in einer entsprechenden Weise zusammengestellten komplexen Präparate weit aktiver sein.

Weiter müßte sich im gesunden Menschen- oder Tierblute, nach dem Wesen des Begriffes endokriner Drüsen und ihrer Inkrete, ein normaler Komplex von Hormonen befinden. Wenn wir auf operativem oder einem anderen Wege diese oder jene Drüse ausschalten oder entfernen, so muß sich der nach einiger Zeit neu entstandene stabile Hormonkomplex in einer bestimmten Weise von dem vorhergehenden normalen unterscheiden.

Die Veränderung geht auf Rechnung des abwesenden Hormons, durch Schwächung derjenigen Hormone, die durch das Verschwundene stimuliert wurden und endlich durch Verstärkung des Komplexes von Antagonisten vor sich.

Aktive Substanzen der Drüsen innerer Sekretion unterscheiden sich, wie oben erwähnt wurde, durch ihre Labilität: einfachste chemische Manipulationen. Erwärmen, Filtration usw. können die Aktivität des Anfangsprodukts vermindern; zerstörend wirkt auch ein längeres Aufbewahren.

Deshalb bemühten wir uns, mit größter Vorsicht unnötigen Ballast zu entfernen und das aktive Prinzip nach Möglichkeit zu wahren. Die Darstellung geschah aus dem Blute 4—8 Wochen vor der Entblutung kastrierter Schafe.

Als Resultat unserer Bemühungen erhielten wir ein Präparat in Pulverform und in wässeriger Lösung.

Die experimentelle Prüfung des Präparates an Kaninchen wird von mir zur Zeit im Staatlichen Reflexologischen Institut zu Leningrad geführt und ist noch nicht beendet. Das einzige, worüber etwas gesagt werden kann, ist der Versuch an einem Kaninchenweibchen, welches im Laufe eines Monats täglich 0,25 g Antiovarin (Schlundsonde) bekam und eine deutlich ausgeprägte männliche Blutreaktion nach *Manoilow*[1]) gab. Zur selben Zeit zeigte das Kontrollkaninchen weibliche Reaktion.

Nach über 3 Monaten wog das erste Kaninchen 400 g schwerer als das zweite, d. h. es hatte um 30% mehr zugenommen (beide Kaninchen stammten aus einem Wurf und wiesen beinahe keinen Unterschied nach ihren anfänglichen Gewichte auf), das Tier wurde apathischer. Nach 4monatiger Fütterung des einen Kaninchens wurden beide gepaart.

Nach zweimaliger Begattung war das Kontrolltier trächtig. Das mit Antiovarin gefütterte Kaninchen konnte trotz mehrmaliger Konzeption nicht begattet werden.

Es ist noch zu früh, dieses Faktum irgendwie kommentieren zu wollen; über meine weiteren Beobachtungen auf diesem Gebiet werde ich besondere Mitteilungen machen.

Was die klinischen Versuche mit Antiovarin anbetrifft, so werden sie über ein Jahr hauptsächlich im ,,Krankenhaus zum Andenken an

[1]) Die Reaktion von *Manoilow* gibt unter Beobachtung von Kontrollen mehr als 90% richtiger Resultate.

den 25. Oktober“ und in der Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie des Staatsinstitutes für Medizinische Wissenschaft (Leningrad) durchgeführt[1]).

Die klinische Kontrolle des Antiovarins wurde von mir in erster Linie in gynäkologischen Fällen, und zwar bei ovarogenen Menorrhagien vorgenommen, da diese Menorrhagien von Hyperfunktionen der Ovarien abhängen (*Below*); deshalb konnte der Erfolg oder Mißerfolg einer Kur klare und schnelle Antwort betreffs der Spezifität und Aktivität des vorliegenden Präparates geben.

Insgesamt sind mir 13 Fälle von Menorrhagie, 2 von Epilepsie, 2 von Hysterie und 1 Klimaxfall bekannt, bei denen Antiovarin angewandt wurde.

In allen Fällen wurden 0,3—0,5 g 2—3 mal am Tage $1^1/_2$—2 Stunden vor dem Essen verabfolgt.

5 Fälle ergaben anhaltenden positiven Effekt (fortlaufende Beobachtung der Kranken im Laufe vieler Monate), 6 Fälle für kurze Zeit (1—2 Monate) und 2 Fälle blieben überhaupt resultatlos.

Einer von diesen letzten Fällen wurde gleich nach der mißlungenen Behandlung mit Antiovarin operiert, und es erwies sich, daß ein pathologischer Zustand des Uterus als Ursache der Menorrhagie vorlag.

Ich will kurz gefaßt einige charakteristische Fälle anführen.

Die Kranke N., 35 Jahre alt, litt im Laufe vieler Jahre an Menorrhagie. Die gewöhnlichen konservativen und operativen Maßnahmen blieben resultatlos. Nach Einnahme von 10 Gaben Antiovarin zu je 0,5 stellte sich ein normaler Menstruationscharakter ein, der schon viele Monate anhält (Fall Dr. *A. E. Zazkin*).

Folgender Fall (*Schpoliansky*) ist dadurch interessant, weil er nach längerem Gebrauch von Antiovarin eine Amenorrhöe ergab.

Die Kranke M., 19 Jahre alt, Puella intacta, gelangte in die Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie des Staatsinstitutes für med. Wissenschaft wegen starker Menstruation. Von seiten der Genitalien konnten die Gynäkologen keine Abnormitäten feststellen. Der Kranken wurde im Laufe zweier Wochen zu je 0,5 3 mal am Tage Antiovarin gegeben, wonach eine Amenorrhöe eintrat, die 3 Monate dauerte. Im 4. Monat hatte sie wieder zwar reichliche, aber nicht so starke Menstruation wie vorher. Wieder bekam sie 3 Tage lang 3 mal täglich zu je 0,3 Antiovarin, wonach die Menstruationen durchaus normal blieben.

Ein anderer Fall, die Kranke C., 37 Jahre alt, interessant durch folgendes: Die Kranke litt im Laufe von 16 Jahren an Menorrhagien und epileptischen Anfällen (Epilepsia nocturna, ca. 4 mal monatlich) mit unfreiwilligem Urinieren. Keine Anzeichen von einem organischen Leiden des zentralen Nervensystems. Ihr wurde in der gynäkologischen Klinik ein Ovarium entfernt, wonach sich die Anfälle, zwar nicht so oft, jedoch nach einem Monat erneuerten. Sodann wurde

---

[1]) Ich will nicht die Gelegenheit mir entgehen lassen, meinen Dank dem Oberarzte des Krankenhauses, Herrn Dr. *A. E. Zazkin*, auszusprechen, ebenso dem Direktor der Klinik für Gynäkologie des Staatsinst. für med. Wissenschaft Herrn Prof. *G. G. Genter* und seinem Assistenten Herrn Dr. *G. M. Schpoliansky*, welche die klinische Prüfung meines Präparates übernahmen und mir über ihre Beobachtungen Mitteilung machten.

Antiovarin zu je 0,5 angewandt, wonach die Anfälle nicht mehr wiederkehrten (Fall von *Schpoliansky*).

Ich habe noch einen Fall von Epilepsie und Menorrhagie, wo die Anfälle 3 bis 4 Tage vor der Menstruation erschienen und mit ihrem Eintreten verschwanden. In diesem Falle wurde 4 Tage vor der Periode der Anfälle Antiovarin à 0,5 dreimal täglich gegeben — die Anfälle blieben aus, die Menstruation verlief normal, schmerzlos. Leider war in diesem Moment unser Vorrat an Antiovarin zu Ende, ich konnte die Behandlung nicht fortsetzen, und im nächsten Monate kehrten die Anfälle wieder.

Die 2 letzten Beobachtungen bekräftigen unsere Meinung über die Abhängigkeit einiger Epilepsieformen von endokrinen Störungen (*Hutinel*, *Maillet*), insbesondere von Dysfunktionen der Ovarien (*Laignel-Lavastine* und *Roger Voisin*).

Fälle von Menorrhagia und Hysterie. Die Kranke A. S., 25 Jahre alt, kam in die Nervenabteilung, weil sie an hysterischen Anfällen litt. Von seiten der Genitalien unbedeutende Erscheinungen von chronischer Metritis. Menstruation alle 26—28 Tage, reichlich während 5 Tagen. Das Nervensystem zeigt keine Symptome eines organischen Leidens. Die Sehnenreflexe sind gleichmäßig erhöht. Die Schmerzempfindlichkeit ist nach dem funktionellen Typus gestört. Roter Dermographismus, Zittern der Augenlieder und Handfinger. Fehlen der Zungen-, Kehl- und Conjunctivalreflexe. Keine Erscheinungen, die ein Hinweis auf Störung des endokrinen Drüsensystems, außer Ovarien geben. Vom 24. VII. an begann die Kranke Antiovarin zu nehmen, 3mal täglich à 0,5. Irgendwelche andere Arzneien oder physiotherapeutische Einwirkungen (außer einem hygienischen Bade 1mal wöchentlich) wurden nicht angewandt. Auch vermied ich jede Art von Psychotherapie.

Die ganze Zeit ihres Aufenthaltes im Krankenhause hatte die Kranke keinen einzigen Anfall.

Der allgemeine Zustand wurde besser, die Erregbarkeit verminderte sich zusehends. Die Kranke hatte an Gewicht zugenommen. Menstruation, die am 2. VIII. erwartet wurde, trat erst am 6. VIII. in geringem Maße ein und dauerte nur 3 Tage. Die Schmerzempfindlichkeit wurde normal. Lebendige Conjunctivalreflexe. Der Kranken wurden periodische Besuche der Klinik angeboten. Im Laufe zweier Monate kam sie 2mal. Sie behauptete, sich gut zu fühlen, die Anfälle kamen nicht wieder. Die Menstruationen wiederholten sich regelmäßig und waren schwächer als früher.

Mit einem analogen Resultat wurde eine Antiovarinkur an der Kranken Z. vorgenommen, bei der die Veränderung von Schmerzempfindung in einer linksseitigen Hemihyperästhesie[1]) und Schmerzen in verschiedenen Körperteilen Ausdruck fand. Nach 2 Wochen verließ die Kranke unsere Klinik. Ihr Zustand war zusehends besser geworden, die Schmerzempfindlichkeit wurde normal.

Ich will hier noch einen höchst interessanten Fall von Ovariumdysfunktion anführen, der mir als einleuchtendes Beispiel dafür erscheint, wie oft endokrine Störungen in gröbster Weise übersehen werden. Gleichzeitig bestärkt dieser Fall unsere Meinung über die Aktivität und Spezifität des Antiovarins.

Die Beobachtung lautet: Die Kranke A. K., 49 Jahre alt, fühlte sich immer ganz gesund. Seit längerer Zeit eine reichliche gleichmäßige Fettablagerung. Verheiratet, hatte 5 gesunde Kinder. Im August 1923 war die letzte normale Menstruation, welche sich plötzlich einstellte; vom September desselben Jahres

[1]) Ich muß hier bemerken, daß wir die Empfindlichkeit mit größter Vorsicht untersuchten und im Einvernehmen mit der Meinung von *Babinski* jede Möglichkeit einer Suggestion vermeiden. Gegebenenfalls wurde die Schmerzempfindlichkeit 3mal untersucht bei der Aufnahme, nach einer Woche und beim Verlassen des Krankenhauses.

kamen und wiederholten sich dann die Perioden regelmäßig alle 28 Tage mit unerträglichem Schmerzgefühl, was 5—6 Tage dauerte. Die Kranke mußte liegen. Die Anfälle begannen immer mit Schüttelfrost, der 2—3 Stunden dauerte, die Temperatur stieg bis 38,0—39,0° und fiel in den nächsten Stunden bis auf 37,0—37,3°, starke Kopfschmerzen, leichtes Transpirieren, Blutandrang zum Kopf, später scharfe Bauch- und Kreuzschmerzen, welche sich allmählich über den ganzen Körper verbreiteten, so daß zu Narcotici gegriffen werden mußte.

Solch ein Zustand dauerte 3—4 Tage, dann trat an seine Stelle eine allgemeine Schwäche und Appetitlosigkeit ein, die 2—3 Tage anhielten.

Die Kranke K. wurde von Chirurgen, Therapeuten und Gynäkologen untersucht. Es war die Diagnose einer Cholelithiasis gestellt und im November 1923 wurde eine Exstirpation der Gallenblase vorgenommen, welche, wie es sich erwies, keine Steine enthielt, und eine mikroskopische Analyse entdeckte auch keine histologischen Veränderungen in dem Blasengewebe.

Im Laufe der 2monatigen Operations- und Nachoperationsperiode wiederholten sich die Anfälle nicht mehr, aber gleich danach erschienen sie wieder mit steigender Intensität.

Danach wurde die Meinung ausgesprochen, daß die Schmerzanfälle die Folge eines vorhandenen Nabelbruchs seien. Es wurde zur Operation gegriffen, aber resultatlos.

Im Jahre 1925 wurde die Störung einer Funktion des Endokrinsystems konstatiert und eine Röntgenisierung des vegetativen Zentrums der Gehirnbasis à 2 H im Laufe von 2 Min. und Ovarin subcutan vorgeschrieben. Diese Kur wurde 3mal vor den Anfällen mit angezeigtem Resultat durchgeführt: der erste geschwächte Anfall dauerte 24 Stunden, der zweite blieb aus, der dritte war ungeachtet einer vorhergehenden Röntgenisierung von gewöhnlicher Dauer und Intensität.

An mich wandte sich die Kranke K. im April des Jahres 1926. Ich hatte eine Ovariumdysfunktion vorangesetzt und übergab die Kranke Herrn Prof. *C. C. Genter* zu einer Konsultation und gynäkologischen Untersuchung. *Genter* konstatierte eine Antefl. fix. uteri, was nichts zur Erklärung der Anfälle beitrug. *Uterus und Vagina erwiesen sich als nicht klimakterisch. Genter* bestätigte meine Diagnose und verordnete Antiovarin.

K. begann mit der Einnahme von Antiovarin 4 Tage vor dem Anfall 3mal täglich zu je 0,5. Der erwartete Anfall kam, aber unterbrochen und geteilt, dauerte am ersten Tage 8—9 Stunden, dann kam eine schmerzlose Periode von 24 Stunden, zuletzt noch einige Stunden Schmerzen. Betäubungsmittel brauchten nicht angewandt zu werden.

Im Laufe des ganzen darauffolgenden Monates bekam die Kranke in den ersten 2 Wochen 2mal täglich zu je 0,5, die weiteren 2 Wochen 0,5 dreimal am Tage. Der erwartete Anfall blieb aus, bei gutem Befinden der Kranken.

Im gegebenen Moment sind schon 3 Monate ohne Anfälle verflossen und glaube ich, daß wir Grund haben, eine völlige Hemmung der Ovarialfunktion vorauszusetzen.

Dieser Fall ist für mich im höchsten Grade überzeugend, erstens durch die zweifellos hier vorhandene Störung der Ovariumfunktion, entgegengesetzten Falles würde der 3 Jahre dauernde Klimax atrophische Veränderungen von seiten des Uterus und der Vagina zeigen, was bei einer gynäkologischen Untersuchung nicht gefunden wurde. Zweitens wegen der bestimmten Möglichkeit, dem Antiovarin irgendeine psychotherapeutische Wirkung abzusprechen, da eine solche sogar nach operativem Eingreifen nicht bemerkt wurde.

Somit ist für uns ein spezifisches therapeutisches Resultat der Antiovarinanwendung und eine richtige Diagnose im Falle der Kranken K. augenscheinlich.

Trotz der kleinen Zahl von Beobachtungen glaube ich mich im Recht, provisorisch folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Antiovarin ist ein spezifisches Präparat, das hemmend auf die Ovarienfunktion einwirkt.

2. Ein positiver Effekt bestätigt im Falle von ovarigenen Menorrhagien ihre Abhängigkeit von Hyperfunktionen der Ovarien.

3. Das von mir in den beschriebenen Fällen von Epilepsie erhaltene Resultat bekräftigt meine Meinung, daß es Formen von Epilepsie gibt, die von einer Hyper- oder Dysfunktion der Ovarien abhängen.

4. Die geringe Zahl unserer Beobachtungen über die Wirkung von Antiovarin in Fällen von Hysterie darf die Bedeutung der Resultate nicht vermindern. Das wird besonders verständlich, wenn wir folgendes mit in Rechnung nehmen: Wenn sogar die von uns vorausgesetzte Krankheitsursache — eine Dysovariose — entfernt ist, bleibt noch eine gewohnheitsmäßige zum Reflex gewordene unnormale Reaktion aus äußerem Reiz, die nur durch nachfolgende Umbildung beseitigt werden kann.

(Aus der Inneren Abteilung des Augusta-Hospitals in Berlin. — Chefarzt: Prof. Dr. *C. R. Schlayer.*)

Histo-hämorenale Verteilungsstudien.

6. Mitteilung:

Tierexperimentelle Studien am Hunde*).

(Phenolsulfonphtalein.)

Novasurolversuche.

Von

Dr. Ernst Bernheim.

(Eingegangen am 7. Februar 1927.)

In Ergänzung unserer 3. Mitteilung über das Verhalten des Phenolsulfonphtalein (Ph.) bei Prüfung am Hunde, haben wir noch über die Einwirkung des *Novasurol* auf Blut, Harn, Gewebe und Niere zu berichten.

In der ersten Versuchsreihe über die Verteilung des Phenolsulfonphtalein hatten wir festgestellt, daß der Farbstoff sich unter der Einwirkung der Novasuroldiurese insofern anders verteilt, als trotz der riesigen Diurese die Ausscheidung im Urin verzögert ist, so daß der Höhepunkt der Ausscheidung erst zu einer Zeit eintritt, wo im Blute so gut wie kein Farbstoff mehr vorhanden ist, nämlich nach 60 Minuten. Dabei ist die Farbstoffkurve im Blute genau dieselbe wie im Normalversuch. Diese Störung macht sich dementsprechend am deutlichsten geltend in den ersten 30 Minuten; mit 60 Minuten ist sie durch die dann erfolgende verspätete Mehrausscheidung gewöhnlich so gut wie ausgeglichen, so daß die Menge des im Urin ausgeschiedenen und des noch im Gewebe befindlichen Farbstoffes zu dieser Zeit etwa der normalen entspricht. Wir hatten damals daraus die Schlußfolgerung gezogen, daß offenbar eine verzögerte Abgabe des in den Nieren gespeicherten Farbstoffes Schuld an der verzögerten Ausscheidung tragen müsse und ihre Ursache in der Hg-Wirkung auf die Niere vermutet.

Dieselbe Erscheinung hatten wir in noch ausgesprochenerer Weise beim Milchzucker gefunden. Es war von besonderem Interesse, den

*) Die Versuche wurden mit Hilfe der Ella-Sachs-Plotz-Stiftung im Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule ausgeführt. Herrn Prof. Dr. *Cremer* haben wir für die freundliche Erlaubnis und sein lebhaftes Interesse ebenso herzlich zu danken wie Herrn Prof. *Seyffert* für seine technische Mithilfe.

Ursachen dieser Störung im einzelnen nachzugehen, weil daraus eine weitere Bereicherung unserer Vorstellung über die Arbeit der Niere bzw. der an der Elimination beteiligten Apparate zu erwarten war.

Die nächste Frage, welche schon damals auf Seite 340, Zeitschr. f. klin. Med., **101**, ausführlich besprochen wurde, war die, welche Rolle bei dieser Verzögerung die Speicherung in der Niere spielt.

Wir unternahmen deshalb eine Reihe von Tierversuchen, bei denen die Analyse des Farbstoffgehaltes im Blut, Urin und Niere in derselben Weise vorgenommen wurde wie in der Arbeit in der Zeitschr. f. klin. Med., **104**, S. 240ff. und ebenso wie dort, rechnerisch der Gesamtgehalt der Gewebe gleichzeitig bestimmt wurde.

Wir konnten uns auf Grund der obenmitgeteilten Tatsachen damit begnügen, die Phase, in welcher der Unterschied der Wirkung besonders deutlich hervortritt, den Zeitpunkt 30 Minuten nach der Injektion des Farbstoffes in einer Reihe von Versuchen zu untersuchen.

Zuvor mußte die Wirkung des Novasurols auf den normalen Hund festgestellt werden; beim Menschen hatten wir auf Grund vielfacher Erfahrung den Farbstoff 2 Stunden nach Injektion des Novosurols injiziert, weil erst nach dieser Zeit die Novosuroldiurese ihre Höhe zu erreichen pflegte.

Daß wir nach den in der früheren Arbeit (Zeitschr. f. klin. Med. **109**) mitgeteilten Erfahrungen bei diesen Versuchen keinerlei Inhalationsnarkose mehr anwandten, ist klar. Die Tiere wurden alle mit Urethan vorbehandelt.

Vorversuch zum Novasurolversuch:

1. Feststellung des Höhepunktes der Diuresewirkung nach intravenöser Novasuroldarreichung (1,4 ccm).

Hündin, 22 kg.

Die Hündin erhielt mittels Schlundsonde 12 g Äthylurethan. Nach 10 Min. Einknicken auf der Hinterhand, aber kein eigentlicher tiefer Schlaf. Derselbe tritt erst nach 1 Stunde ein, ist aber auch dann nicht allzutief. Beim Herunternehmen des Hundes von dem Operationstisch nach genau $1^1/_2$ Stunden nach der Novasurolinjektion ist der Hund schon wieder ganz lebhaft. Er taumelt zwar noch etwas, von einer starken Diskoordination ist aber nichts festzustellen.

Es wird die Blase vor der Injektion des Novasurols entleert und gespült. Dann ein Dauerkatheter eingelegt.

30 Min.	nach	Schluß	der	Novasurolinjektion	30 ccm	Urin
60 „	„	„	„	„	40 „	„
1 St.	„	„	„	„	140 „	„

Alsdann wurde der Urin im Stoffwechselkäfig aufgefangen. Bis zum anderen Morgen 8 Uhr, also nach 15 Stunden, waren noch 1000 ccm Urin ausgeschieden worden.

Daraus geht hervor, daß wir beim Hunde etwa 1—$1^1/_2$ Stunden nach Novasurolinjektion mit einer guten Diurese rechnen durften, was auch die folgenden Versuche bestätigen.

Es seien die Protokolle von 4 Versuchen ausführlich wiedergegeben, um die Verhältnisse im einzelnen zu zeigen, besonders auch die produzierten Harnmengen, die für die kleinen Zeitabschnitte überraschend groß sind.

Es wurde zuerst stets die linke, dann die rechte Niere entfernt; die Bestimmung des Farbstoffgehaltes der beiden Nieren einzeln zeigte schnell, daß die rechte, später entfernte, stets erheblich weniger Farbstoff enthielt; das hängt unzweifelhaft mit dem vorausgegangenen Eingriff an der linken Niere und dem Zeitverlust zusammen, so daß wir uns später damit begnügten, wie in der früheren Arbeit, den Gehalt der linken Niere an Farbstoff und das Gewicht beider Nieren zu bestimmen und danach den Gesamtgehalt beider Nieren zu berechnen.

Versuchsprotokolle.
Nr. 1, 2, 3, 4.
Novasurolversuch 1. 1. VII. 1925.

Dieselbe Hündin wie beim Vorversuch, 22 kg.

Zunächst erhält die Hündin mittels Schlundsonde 15 g Äthylurethan. Nach 10 Min. Einknicken auf den Hinterbeinen. Starke Müdigkeit. Darauf Katheterisieren der Blase und anschließend intravenöse Injektion von 1,5 ccm Novasurol.

Nach genau $1^1/_2$ Stunden wird wieder katheterisiert, dabei werden 140 ccm Urin in der Blase gefunden. Urin typisch wasserklar.

Nunmehr werden intravenös 10 ccm Phenols. = 60 mg intravenös gegeben und nach genau 5 und 15 Min. wird Blut aus der Vene und Urin aus der Blase entnommen. Nach genau 30 Min. post injectionem von Phenols. Exstirpation beider Nieren, zuerst der linken, dann der rechten. Gewicht der linken Niere 70 g; Gewicht der rechten Niere 65 g.

Blutmenge: 22 × 8,65 = 1,9 l.

Zeit	Menge in 1000 ccm Blut	Menge im Gesamtblut	Menge im Gewebe	Menge im Harn einz.	Menge im Harn addit.	Menge in ccm
5 Min.	3,2	6,08	53,2	0,7	0,7	70
15 Min.	2,0	3,8	50,2	5,3	6,0	130
30 Min.	—	—	52,2	1,8	7,8	80

Farbstoffgehalt beider Nieren zusammen: 10 mg = 16,7%.

Novasurolversuch 2. 30. IX. 1925.

Hündin, 28,5 kg Gewicht (gravide!).

Versuchsanordnung wie bei den vorhergehenden Versuchen, lediglich mit dem Unterschiede, daß das Tier, entsprechend seinem höheren Gewichte mehr Urethan (25 g) erhielt.

$1^1/_2$ Stunden post Novasurolinjektion werden in der Blase ungefähr 120 ccm Urin gefunden.

Gewicht der linken Niere 130 g (mit starker Fettkapsel); Gewicht der rechten Niere 100 g (mit geringerer Fettkapsel).

Blutmenge: 28,5 · 8,65 = 2,46 l.

Entnahme der rechten Niere nach genau 30 Min. Entnahme der linken Niere unmittelbar nach der rechten.

Zeit	Menge in 1000 ccm	Menge im Gesamtblut	Menge im Gewebe	Menge im Harn einz.	Menge im Harn addit.	Harn in ccm
5 Min.	4,5	10,8	48,6	0,6	0,6	80
15 Min.	2,4	5,7	50,2	3,5	4,1	90
30 Min.	—	—	50,9	5,0	9,1	150

Farbstoffgehalt beider Nieren zusammen: 8 mg = 13,4%.

Novasurolversuch 3. 24. X. 1925.

Hündin, 12 kg Gewicht.

Versuchsanordnung wie früher 20 g Äthylurethan, 1,5 ccm Novasurol $1^1/_2$ Stunden später.

Vor der Phenolsulfoninjektion werden in der Blase 140 ccm Urin gefunden.

Gewicht der linken Niere 43 g; Gewicht der rechten Niere 38 g.

Blutmenge: 12 · 8,65 = 1 l.

Entnahme der linken Niere nach 30 Min.; Entnahme der rechten Niere nach ca. 45 Min.

Zeit	Menge in 1000 ccm	Menge im Gesamtblut	Menge im Gewebe	Menge im Harn einz.	Menge im Harn addit.	Harn in ccm
5 Min.	2,5	2,5	57,2	0,3	0,3	100
15 Min.	6,0	6,0	49,7	4,0	4,3	150
30 Min.	4,5	4,5	48,4	3,1	7,1	110

Farbstoffgehalt beider Nieren zusammen: 11,92 mg = 19,8%.

Novasurolversuch 4. 25. VIII. 1925.

Hündin, 24 kg Gewicht.

Versuchsanordnung genau wie beim 1. Novasurolversuch.

Interessant ist, daß auch dieses Mal (wie nun schon bei 3 Novasurolversuchen) nach $1^1/_2$ Stunden 140 ccm Urin in der Blase gefunden wurden.

In diesem Versuche wurde im Gegensatz zu dem 1. Novasurolversuch auch nach 30 Min. nochmals Blut entnommen, zur gleichen Zeit also, zu der die Niere (die linke) exstirpiert wurde.

Gewicht der linken Niere 80 g; Gewicht der rechten Niere 70 g (Entnahme der rechten Niere sofort im Anschluß an die linke, also ca. 5 Min. später).

Blutmenge: 24 · 8,56 = 2 l.

Zeit	Menge in 1000 ccm	Menge im Gesamtblut	Menge im Gewebe	Menge im Harn einz.	Menge im Harn addit.	Harn in ccm
5 Min.	3,2	6,4	48,0	5,6	5,6	70
15 Min.	2,5	5,0	43,0	6,4	12,0	130
30 Min.	2,0	4,0	42,2	1,8*)	13,8	70

Farbstoffgehalt beider Nieren zusammen: 18 mg = 30%.

*) Die Blasenentleerung mittels Katheters war nach 30 Min. unvollständig, daher der niedere Farbstoffgehalt (aus technischen Gründen).

Stellt man die Ergebnisse der 4 Versuche nebeneinander und errechnet den Durchschnitt daraus und stellt man diesen Durchschnitt in Vergleich zu den entsprechenden Zahlen, welche wir beim normalen Hund ohne Inhalationsnarkose (Äther) erhalten hatten, so ergibt sich Tab. 1. Die Nebeneinanderstellung der Urinmengen, welche zwischen 15 und 30 Minuten sezerniert wurden, zeigt gleichzeitig, wie stark die diuretische Wirkung des Novasurols in der maßgebenden Periode sich äußerte.

Tabelle 1. *Novasurolversuche nach 30°.*

		Gehalt an Phenolphtalein im Blut		Normaltier Narkose		
				Urethan	Äther	Novasurol
Blut	I. Versuch	0				
	II. „	0	2,1 mg	1,8 mg	6,2 mg	2,1 mg
	III. „	4,5	= 3,3%	= 3%	= 10,3%	= 3,3%
	IV. „	4,0				
Gewebe . . .	I. „	52,2				
	II. „	50,9	48,4 mg	29,8 mg	34,6 mg	48,4 mg
	III. „	48,4	= 80,6%	= 49,6%	= 57,5%	= 80,6%
	IV. „	42,2				
Harn	I. „	7,8				
	II. „	9,1	9,45 mg	24,4 mg	0,22 mg	9,45 mg
	III. „	7,1	= 15,7%	= 40,6%	= 0,3%	= 15,7%
	IV. „	13,8				
Beide Nieren	I. „	10				
	II. „	8	11,97 mg	4,0 mg	19 mg	11,97 mg
	III. „	11,9	= 19,9%	= 6,6%	= 30%	= 19,9%
	IV. „	18,0				
Harnmenge	I. „	80				
zwischen 15 u.	II. „	150				
30 Min. nach	III. „	110	103 ccm	10 ccm	8 ccm	103 ccm
Ph.-Injektion	IV. „	70				

Aus diesem Vergleich läßt sich mit voller Deutlichkeit ersehen, daß die Novasurolversuche, abgesehen von Diurese, sich gegenüber dem Normaltier unterscheiden: 1. durch einen wesentlich höheren Farbstoffgehalt in der *Niere*: er ist im Durchschnitt zu dem gewählten Zeitpunkt (30 Minuten) 3mal so hoch als normal. (19,9% : 6,6%) 2. Durch eine wesentlich *geringere* Farbstoffmenge im *Harn*, die von Beginn der Injektion bis 30 Minuten ausgeschieden wurde (15,7% : 40,6%). 3. Durch einen bedeutend *höheren* Gehalt der *Gewebe* an Farbstoff (80,6% : 40,6%. Der *Blut*farbstoffgehalt ist dagegen derselbe, wie wir schon früher festgestellt hatten.

Die Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen, daß die Ausscheidung des Farbstoffes im Urin bei *gleichem* Blutgehalt trotz *mächtiger Diurese* und trotz aufs *3fache verstärkter Speicherung* in der Niere *stark verschlechtert ist.*

Um dem Einwand zu begegnen, daß es sich hier lediglich um ein Momentbild handle, das zur Täuschung führen könne, führen wir noch einen Novasurolversuch an, *15* Minuten *nach* der Farbstoffinjektion: des Raumes wegen seien nur die Zahlen des Normalversuches (15 Minuten nach Farbstoffinjektion), denen dieses Novasurolversuches in ähnlicher Weise gegenübergestellt wie in Tab. 1.

Tabelle 2.

15 Min. nach Phenolsulfonphthaleininjektion befinden sich im

	Normalhund	Novasurolversuch
Blut	9,3 mg (15,6%)	10,3 mg (17%)
Gewebe	29,80 mg (49,6%)	38,6 mg (64%)
Harn	10,17 mg (16,9%)	4,1 mg (6,8%)
Nieren	4,86 mg (8%)	7,0 mg (11,7%)

Auch hier schon die verschlechterte Urinausscheidung, die erhöhte Nierenspeicherung und Gewebsretention bei normalem Blutgehalt, nur alles quantitativ noch nicht so ausgesprochen wie 15 Minuten später.

Wir können dieses Gesamtbild nach unseren heutigen Kenntnissen nicht anders deuten, denn als eine *Störung der Excretion* (Ausstoßung) bei und *trotz gesteigerter Speicherung.* Wir hatten schon in der früheren Arbeit (Zeitschr. f. klin. Med., **104**), eine *gleichartige* Hemmung der Excretion bei erhöhter Speicherung gesehen; bei den mit Inhalationsnarkosen behandelten Tieren: dort war die Speicherung sogar noch viel höher (30%) und die Ausscheidung im Urin noch viel schlechter (0,3%). Aber — und das ist der tiefgreifende und zunächst schwer verständliche Unterschied — dort war auch die Diurese schlechter gewesen als beim Normalen, so daß man immerhin noch an ein Liegenbleiben des Farbstoffes infolge mangelhafter Diurese denken konnte. Hier dagegen ist die Diurese gleichzeitig maximal, und doch fließt der Farbstoff aus der stark gespeicherten Niere nicht mit dem Urinwasser ab. Es bleibt also kaum eine andere Erklärung, als die einer direkten renal ausgelösten Hemmungswirkung auf den Farbstoff infolge des Novasurols, einer toxischen Wirkung auf die Nierenzellen. Aber — so wenig wie bei der Narkose — ist auch hier die Wirkung des Novasurols damit nicht erschöpft: wir finden außerdem noch sehr auffällige Erscheinungen, eine starke Retention in dem, was wir „Gewebe“ nennen,

d. h. den Gesamtkörper minus Blut und Nieren. Anstatt 49,6% des Farbstoffes, enthält er im Durchschnitt der 4 Versuche nach 30 Minuten 80,6%.

Eine ähnliche Erscheinung hatten wir bei der Inhalationsnarkose beobachtet, auch dort war die Gewebsretention größer als normal (57,6%), jedoch nur unerheblich. Dort aber ließ sich auch dies einigermaßen verstehen: die Abänderung des Farbstoffes aus dem Blute war gleichzeitig verzögert, so daß man sich das Ganze als eine Art Rückstauung vorstellen konnte, die von der überspeicherten Niere durch das Blut bis ins Gewebe reichte. Auch die Vergleichszahlen schienen das insofern nahezulegen, als die Speicherung in der Niere auf das 5fache erhöht war, der Blutgehalt auf das 3fache und das Gewebe endlich nur noch um ca. $^1/_4$ seines normalen Gehalts. Bei dem Novasurolversuch liegt auch nach dieser Richtung das Bild ganz anders, die Niere ist auf das 3fache überspeichert, im Gewebe findet sich nahezu das Doppelte an Farbstoff gegenüber der Norm, der Blutgehalt bzw. die Blugehaltskurve ist aber ganz normal.

Sucht man nach einer Erklärung für dieses Bild der Novasurolwirkung, so ist wohl nach dem oben Gesagten unverkennbar, daß eine erhebliche renale Komponente vorliegen muß; aber darüber hinaus muß auch das, was wir Rückwanderung aus dem Gewebe nennen, sehr stark, stärker als bei der Narkose, gestört sein, also eine *extrarenale* Ausscheidungshemmung in das Blut mitwirken. Sie ist um so erstaunlicher, als man doch nicht umhin kann, angesichts der riesigen Diurese einen starken Flüssigkeitsstrom von den Geweben nach dem Blut zu postulieren. Dieser Flüssigkeitsstrom vermag es aber nicht weder beim Rückstrom aus den Geweben noch bei Durchtritt durch die Niere, den Farbstoff mit sich zu nehmen, im Gegenteil eine starke Rückwanderungshemmung wie eine erhebliche Ausstoßungshemmung halten ihn fest. Wir sehen also hier ein zweites Beispiel von Verteilungsstörung, das wohl einige Ähnlichkeit mit derjenigen nach Inhalationsnarkose aufweist, in seinem Wesen aber ganz anderer Natur ist als dort. Wir sehen davon ab, heute schon weitergehende Erklärungsversuche zu geben. Wie wenig auch hier wieder die Blutkurve allein uns sagt, wie sie trotz so tiefgreifender Verteilungsstörung anscheinend ganz normal verläuft, darauf sei hingewiesen.

Zusammenfassung.

Auf der Höhe der Novasuroldiurese wird Phenolphtalein verschlechtert ausgeschieden. Die genaue Untersuchung ergibt eine stark erhöhte Speicherung des Farbstoffes in der Niere trotz der gleichzeitigen starken Diurese und eine starke Gewebszurückhaltung bei völlig normalem Ablauf der Blutkurve. Die Erscheinungen werden

gedeutet als ein Zusammenwirken von renaler und extrarenaler Hemmungswirkung durch das Novasurol: Störung der Excretion in den Urin und Störung der Rückwanderung aus dem Gewebe; der Blutspiegel sagt nichts von der schweren Veränderung der Verteilungsverhältnisse.

Literatur.

[1]) *Bernheim* und *Hitotsumatsu*, Histo-hämorenale Verteilungsstudien. I. Mitt. Phenolsulfophthalein. — [2]) *Bernheim* und *Schlayer*, 2. Mitt. Milchzucker. Zeitschr. f. klin. Med. **102**, H. 4/5. — [3]) *Bernheim*, Studien über das Verhalten der Niere nach Inhalationsnarkosen. — [4]) *Jochmann*, Diss. Inaug. 4. Mitt. Yatren. — [5]) *Heesch* und *Tscherning*, Histo-hämorenale Verteilungsstudien (physiologischer Teil). Kreatinin.

Berichtigung

zu *Heesch* und *Tscherning*: „*Histo-hämorenale Verteilungsstudien*", 5. Mitteilung: „*Kreatinin*" in Band 104, Heft 1/2, S. 271 ff. dieser Zeitschrift.

Von **Heesch** und **Tscherning.**

Infolge einer schweren Erkrankung des einen von uns wurde die wiederholte rechnerische Nachprüfung der Tabellenwerte unterlassen. Bei einer Kontrolle haben sich einige belanglose Fehler in der Dezimalberechnung herausgestellt[1]). Die Werte der Tabelle 2, S. 280 sind jedoch unrichtig und müssen umgeändert werden in:

	Blut		Urin		Gewebe
	Konzentration mg-%	Überschuß über Grundwert mg	Konzentration mg/ccm	Überschuß über Grundwert (addit.) mg	400 (Blut- und Urinwerte) mg
0	1,9	400,0	1,6	0	0
Nach 5 Minuten	2,85	57,0	1,75	2,4	340,6
Nach 15 Minuten . . .	2,6	42,0	2,5	6,9	351,1
Nach 30 Minuten . . .	2,1	12,0	5,0	29,4	358,6
Nach 60 Minuten . . .	1,9	0	4,1	66,9	333,1
Nach 120 Minuten . . .	1,9	0	3,6	126,9	273,1

Kurve 3 ist dementsprechend zu verbessern. Folglich sind auch zu ändern:

S. 280 Mitte im Text: 183 mg in „*nur 127 mg*". — S. 285 Zeile 1: die Worte eher besser in „*verschlechtert*". — Endlich ist S. 293 Zeile 6 von unten: „*und Oligurie*" zu streichen. — Der Schlußsatz S. 291 Zeile 6 ist unverständlich, er muß lauten: „*daß die Speicherung normalerweise nicht in dem Maße notwendig wird wie beim Phenolsulfophthalein*". Die Gesamtergebnisse der Arbeit werden durch diese Dinge nicht berührt, wie die einfache Durchrechnung erweist.

Wir bitten, sich eventuell genau durchkorrigierte Separata einfordern zu wollen.

[1]) Herrn Professor *Volhard* sind wir besonders verpflichtet für den Hinweis auf diese Rechnungsfehler.

Zur Frage der Adrenalinreaktion.

Bemerkungen zur obigen Arbeit von E. Kylin,

Zeitschr. für klin. Medizin, Bd. 103, H. 2.

Von

Priv.-Doz. Dr. **K. Csépai.**

(Eingegangen am 13. Januar 1927.)

Einer der hartnäckigsten Gegner der intravenösen Methodik zur Bestimmung der Adrenalinempfindlichkeit ist *Kylin*, der sich in zahlreichen Publikationen gegen diese Versuchstechnik gewendet hat. Daß ich diese Angriffe bisher unbeantwortet ließ, ist durch die Unzulänglichkeit seiner Beweisführungen begründet. Wenn ich jetzt trotzdem auf seine letzte diesbezügliche Arbeit eingehe, geschieht es nur aus der Annahme, daß mein Schweigen von mancher Seite mißgedeutet werden könnte.

So weit kann es aber doch nicht gehen, daß mir zugemutet werde, daß ich die „Einwände" des Herrn *Kylin* jetzt Punkt für Punkt beantworten werde. Nur einige Beispiele möchte ich bringen, um sein Vorgehen mir gegenüber zu illustrieren.

Kylin schreibt wie folgt:

Soweit aus den Publikationen *Csépais* und seiner Nachfolger hervorgeht, gibt es keine Beweise dafür, daß die Injektionshastigkeit in verschiedenen Fällen die gleiche gewesen ist. (S. 235.)

Es ist nicht denkbar, daß die verschiedenen Untersucher, welche sich der intravenösen Methodik *Csépais* bedingt haben, die gleiche Dicke der von ihnen angewandten Spritzenspitze angewandt haben. (S. 235.)

Um 2 Adrenalinreaktionen vergleichen zu können, ist es notwendig, daß man mit gleicher Menge Adrenalin arbeitet. In dieser Hinsicht haben jedoch *Csépai* und seine Nachfolger einen traurigen Mangel an Verständnis an den Tag gelegt. Man hat Adrenalinreaktionen verglichen, welche nach ungleichen Dosierungen dieses Mittels erzielt wurden, ohne Rücksicht darauf zu nehmen, daß der Verlauf der Reaktion in direktem Verhältnis zu der Größe der Dosierung steht. (S. 237.)

In meiner Arbeit steht:

Die intravenöse Injektion des Adrenalins soll in 1—2 Sek. beendet sein. (Adrenalinempfindlichkeit, innere Sekretion und vegetatives Nervensystem. Verlag von R. Novák et Co., Leipzig-Budapest 1924, S. 14.)

Die Verdünnung bereite ich mittels einer Tuberkulosespritze (*Lieberg*). Die Abmessung der Menge von 0,01 mg geschieht in der Weise, daß . . . usw.) (Siehe ibidem S. 14.)

Normalerweise erhält man auf die Injektion von 0,01 mg Adrenalin eine Blutdruckerhöhung von 10—30 cm. Bei erhöhter Adrenalinempfindlichkeit sieht man nach 0,01 mg eine Blutdruckerhöhung über 30 cm, evtl. 60—80 cm; bei herabgesetzter Adrenalinempfindlichkeit erhält man nach 0,01 mg Adrenalin eine Blutdrucksteigerung von 5 bis 10 cm; auf 0,02 mg 10—20 cm und auf 0,03—0,04 mg auch niedrige Werte. (Siehe ibidem S. 15.)

Csépai hat als seine Ansicht hervorgehoben, daß die Adrenalinreaktion bei Diabeteskrankheit in einer direkten Abhängigkeit des Blutzuckergehaltes stände. Diese seine Auffassung kann ich nicht teilen. Man kann nämlich auch in solchen Fällen, wo der Blutzucker hoch gewesen ist, vagotone Adrenalinreaktion und umgekehrt eine sympathicotone Adrenalinreaktion in Fällen wo der Blutzucker normal war. (S. 240.)

Aus der Tabelle geht hervor, daß in den Fällen, in welchen das Blut alkalisch war (die Patienten nahmen wegen ihrer Ketonurie $NaHCO_3$ in großen Dosen) ausnahmslos eine gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit festzustellen war. Die Fälle waren natürlich entsprechend der Krankheit hyperglykämisch. In denjenigen Fällen, in denen die Versuchspersonen kein $NaHCO_3$ nahmen und im Zusammenhange mit ihrer Ketose normale oder niedrige p_H zeigten, fanden wir normale oder herabgesetzte Adrenalinempfindlichkeit. (Siehe ibidem S. 43.)

usw. usw.

Es ist offensichtlich, daß *Kylins* Einwände gegen mir zugemutete methodische Fehler, die ich jedoch nie begangen habe, auf ein mangelhaftes Studium meiner Arbeiten zurückzuführen ist. Wegen dieses Mangels kann ich jedoch ebensowenig zur Verantwortung gezogen werden, wie wegen des Vorgehens anderer Autoren, die bei der Ausführung meiner Probe eine genaue Befolgung meiner Angaben versäumt haben. Methodische Schwierigkeiten lassen sich sämtlich überwinden, wenn der Untersucher die angegebene Methodik genau befolgt und sie nur nach genügender Übung zu wissenschaftlichen Zwecken anwendet. (Siehe die Arbeiten von *Peyser*, *Knaus*, *Szondi*, *Hetényi* und *Sümegi*, *Barath* usw.)

Wenn aber die methodischen Fehler überwunden sind, dann bleibt ihm kein ernster Einwand mehr gegen die intravenöse Methodik übrig. Bei der subcutanen Methode liegt aber die Hauptfehlerquelle in den Resorptionsverhältnissen des untersuchten Individuums, welche als unberechenbare Faktoren, dem Untersucher unüberwindliche Schwierigkeiten bereiten. Es scheint dieser Umstand auch *Kylin* nicht unbekannt zu sein, denn er schreibt: „Vergleicht man theoretisch die beiden Applikationsarten für das Adrenalin, die intravenöse und die subcutane, so finden wir, daß beide mit Fehlerquellen behaftet sind. Von diesen Fehlerquellen ist inzwischen die, welche die subcutane Methodik behaftet, ausschließlich von der Reaktion des Untersuchten abhängig (Resorptionshastigkeit), während die Fehlerquellen, welche der intravenösen Methodik anhaften, in erster Linie von der Technik des Untersuchers abhängig sind.“ In dieser Beweisführung bringt eigentlich *Kylin* selber das stärkste Argument gegen die subcutane Methodik auf. Da anderenteils die methodischen Schwierigkeiten beim Einhalten meiner Angaben leicht zu überwinden sind, so muß einem jeden klar sein, daß für die Bestimmung der Adrenalinempfindlichkeit nur die intravenöse Anwendungsart maßgebend sein kann.

Besprechungen.

Die Praxis der physikalischen Therapie. Ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende. Von *A. Laqueur*. Dritte verbesserte Auflage. 98 Textabbildungen. Berlin: Julius Springer 1926.

Die zweite Auflage ist in 4 Jahren vergriffen gewesen. Gewiß der beste Beweis für die Güte, wie dafür, daß das Buch einem Bedürfnis Rechnung trägt. Für den Sachverständigen ist das nicht verwunderlich. War die Anordnung des Stoffes schon in der zweiten Auflage geglückt, so ist sie in der dritten noch weiter vervollkommnet und gibt nunmehr eine Zusammenfassung des Gesamtgebietes der physikalischen Therapie für die Praxis wie kein anderes Buch. Dabei sind die einzelnen Kapitel ausführlich genug behandelt, enthalten den neuesten Standpunkt der Forschung und halten sich doch frei von übertriebenen Empfehlungen bei der Indikationsstellung. So kann der Erfolg, die physikalische Therapie in immer weitere Kreise der Ärzte zu tragen, nicht fehlen. Damit aber wird diesen ein wuchtiges Abwehrmittel im Kampfe gegen die immer üppiger wuchernde Kurpfuscherei in die Hand gegeben.

H. Adam, Berlin.

Autorenverzeichnis.

ZEITSCHRIFT FÜR KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS BERLIN **F. KRAUS** BERLIN **A. GOLDSCHEIDER** BERLIN **G. KLEMPERER** BERLIN

ERICH MEYER GÖTTINGEN **A. SCHITTENHELM** KIEL **R. STÆHELIN** BASEL

C. von NOORDEN FRANKFURT A. M. **N. ORTNER** WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS

HUNDERTFÜNFTER BAND

FÜNFTES UND SECHSTES (SCHLUSS-) HEFT

MIT 60 ABBILDUNGEN IM TEXT

(ABGESCHLOSSEN AM 27. MAI 1927)

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1927

Preis RM 22.—

Die **„Zeitschrift für klinische Medizin"**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos, in einzeln berechneten Heften, von denen sechs einen Band von etwa 50 Bogen Umfang bilden.

Das Honorar beträgt RM 40.— für den 16 seitigen Druckbogen.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplaren kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplarzahl hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen.

Manuskriptsendungen werden erbeten an

Herrn Geheimrat Professor Dr. W. His,
Berlin NW 6, I. Medizinische Klinik der Charité, Schumannstr. 20/21.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer

105. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 5./6. Heft.

*Hierzu zwei Beilagen vom Verlag **Julius Springer in Berlin**, eine von **Springer, Wien** und eine von **J. F. Bergmann, München.***

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig